

Aus dem Lehrstuhl  
für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Prof. Dr. Dr. T. E. Reichert  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

**Die prognostische Bedeutung der anatomischen Lokalisation, histologischer und klinischer Parameter für die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen und das Gesamtüberleben bei Kopf-Hals-Melanomen**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Vorgelegt von  
Serkan Irga

**2015**



Aus dem Lehrstuhl  
für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Prof. Dr. Dr. T. E. Reichert  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

**Die prognostische Bedeutung der anatomischen Lokalisation, histologischer und klinischer Parameter für die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen und das Gesamtüberleben bei Kopf-Hals-Melanomen**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Vorgelegt von  
Serkan Irga

**2015**

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Dr. Tobias Ettl

2. Berichterstatter: PD Dr. Christian Rohrmeier

**Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2016**

***Gewidmet  
meinen Eltern  
meinen Geschwistern***

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Das maligne Melanom.....	1
1.2	Lokalisation, Häufigkeits-, Geschlechts- und Altersverteilung.....	1
1.3	Ätiologie und Risikofaktoren.....	3
1.4	Klinik .....	4
1.5	Klassifizierung .....	5
1.5.1	Superfiziell spreitendes Melanom (SSM).....	5
1.5.2	Noduläres Melanom(NM) .....	7
1.5.3	Lentigo-maligna Melanom(LMM).....	9
1.5.4	Akrolentiginöses Melanom (ALM).....	10
1.6	Diagnostik.....	12
1.6.1	Dermatoskopie und Ganzkörperfotografie.....	12
1.6.2	Konfokale Laserscanningmikroskopie und andere Verfahren .....	12
1.6.3	Histologische Parameter nach Primärexzision.....	13
1.6.3.1	Tumordicke nach Breslow.....	14
1.6.3.2	Ulzeration des Primärtumors.....	14
1.6.3.3	Mitoserate des Primärtumors .....	14
1.6.3.4	Invasionstiefe nach Clark.....	15
1.6.4	Ausbreitungsdiagnostik .....	15
1.6.5	Wächterlymphknoten-Biopsie.....	16
1.7	Tumorstaging.....	17
1.8	Residualtumor - Klassifikation.....	20
1.9	Therapie.....	21
1.9.1	Lymphknotenausräumung im Kopf-Hals-Bereich.....	21
1.9.2	Adjuvante Therapie.....	23
1.9.2.1	Adjuvante Strahlentherapie.....	23
1.9.2.2	Adjuvante medikamentöse Therapie.....	23
1.9.3	Medikamentöse Therapie bei Fernmetastierung (Stadium IV).....	24
1.9.4	Nachsorge.....	25
1.10	Prognose.....	27
2	Fragestellung der Studie.....	28
3	Materialien und Methoden.....	29
3.1	Patienten und Therapie.....	29
3.2	Statistische Auswertung.....	31
4	Ergebnisse.....	32
4.1	Tumorentitäten.....	32
4.2	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	32
4.3	Lokalisation.....	34
4.4	Staging Parameter.....	36
4.4.1	TNM-Klassifikation.....	37
4.4.1.1	Tumordicke (T-Stadium).....	37
4.4.1.2	Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium).....	38
4.4.1.3	Fernmetastasen (M-Stadium).....	43
4.4.2	Gesamtstadium.....	45

4.5 Therapie.....	47
4.5.1 Chirurgische Therapie.....	47
4.5.2 Lymphknotenausräumung.....	49
4.5.3 Resektionsstatus und Sicherheitsabstand.....	49
4.5.4 Strahlen- und Interferontherapie.....	50
4.5.4.1 Strahlentherapie.....	50
4.5.4.2 Interferontherapie.....	50
4.6 Überleben und Prognose.....	51
4.6.1 Rezidive.....	52
4.6.2 Tumorspezifisches Gesamtüberleben.....	53
5 Diskussion.....	64
5.1 Diskussion der Methodik.....	64
5.2 Diskussion der Ergebnisse.....	64
5.2.1 Patientenkollektiv.....	64
5.2.2 Häufigkeit und Lokalisation der Entitäten.....	65
5.2.3 Regionäre Lymphknotenmetastasierung.....	66
5.3 Diskussion der Überlebensprognose.....	67
5.3.1 Histologischer Subtyp.....	67
5.3.2 Ulzerationen und Clark-Level.....	68
5.3.3 Lokalisation, Geschlecht, Alter.....	68
5.3.4 Sicherheitsabstand.....	69
5.3.4 Lymphknotenausbreitung und Wächter-Lymphknoten- Biopsie.....	70
6 Zusammenfassung.....	74
7 Literaturverzeichnis.....	76
8 Danksagung	
9 Lebenslauf	

# **1 Einleitung**

## **1.1 *Das maligne Melanom***

Das maligne Melanom ist eine Neoplasie, ausgehend von den Melanozyten der basalen Epidermis, die sich hauptsächlich an der Haut manifestiert. Abweichend kann es selten auch an Schleimhäuten (z.B. oral oder vaginal), Meningen oder im Auge auftreten. (Braun-Falco 1997)

Die Neoplasie ist mit ca. 5% eine seltene, aber hoch-maligne Form der Hauttumoren (Callender et al. 2011). Dabei liegt die Gefahr nicht in seiner lokalen Destruktivität, sondern in seiner frühzeitigen lymphogenen und/oder hämatogenen Metastastierung mit oftmals letalem Ausgang (Tejera-Vaquerizo et al. 2012).

## **1.2 *Lokalisation, Häufigkeits-, Geschlechts- und Altersverteilung***

Das maligne Melanom macht etwa 2-3% aller malignen Tumoren in Deutschland aus. Hierbei hat die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten zugenommen (Desmond et al. 2003).

So stieg die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland zwischen 2007 und 2008 um 20%, von etwa 15000 auf 18000 Patienten. Dabei erkrankten Frauen und Männer etwa zu gleichermaßen. In der Dekade zwischen 1999 und 2008 stieg die Inzidenzrate von 13,7 Fällen auf 22,1 Fälle bei Männern pro 100 000 Einwohner und bei Frauen von 16,5 Fällen auf 21,2 Fälle (Robert-Koch-Institut 2012). Somit ist bei Männern ein Anstieg von 6,1% pro Jahr und bei Frauen von 2,8% pro Jahr zu beobachten. Im Vergleich zur Inzidenzrate ist der Anstieg der Mortalitätsrate etwas geringer, was unter anderem auf die Früherkennungsprogramme zurückzuführen sein dürfte (Robert-Koch-Institut 2012).

Die höchste Inzidenzrate weltweit tritt in Regionen mit hoher Sonnenbelastung und hellhäutigen Personen auf, wie zum Beispiel in Australien (Braun-Falco 1997). Dunkelhäutige Personen haben zwar eine geringere Inzidenzrate, jedoch ist die Prognose aufgrund der meist verspäteten Diagnose schlechter (Lodder et al. 2010).



## Einleitung

*Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland (Robert-Koch-Institut 2013)*

	2009		2010		Prognose für 2014	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	9.640	9.660	9.640	9.580	10.100	9.600
rohe Erkrankungsrate <sup>1</sup>	24,0	23,1	24,0	23,0	25,4	23,4
standardisierte Erkrankungsrate <sup>1,2</sup>	18,2	17,9	18,0	17,8	18,0	17,8
mittleres Erkrankungsalter <sup>3</sup>	66	59	66	58		
Sterbefälle	1.454	1.203	1.568	1.143		
rohe Sterberate <sup>1</sup>	3,6	2,9	3,9	2,7		
standardisierte Sterberate <sup>1,2</sup>	2,6	1,7	2,8	1,6		
5-Jahres-Prävalenz	35.900	38.800	38.200	40.700		
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) <sup>4</sup>			78 (70-83)	86 (80-90)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) <sup>4</sup>			89 (83-95)	94 (88-98)		

<sup>1</sup> je 100.000 Personen <sup>2</sup> altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung <sup>3</sup> Median <sup>4</sup> in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Aktuell und prognostisch sind in Deutschland mehr Männer als Frauen betroffen. Etwa 9640 Männer und 9580 Frauen erkrankten im Jahre 2010 an einem malignen Melanom. (s. Tabelle 1)

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 66 Jahre, etwa 8 Jahre höher als bei Frauen. Der Gipfel der Entitäten liegt im 70. bis 80. Lebensjahrzehnt (Robert-Koch-Institut 2013).

Kinder und Jugendliche sind sehr selten betroffen (Wong et al. 2013).

Melanome finden sich am häufigsten an Hautarealen, die einer hohen Sonnenexposition ausgesetzt sind. So gilt die Kopf-Hals-Region als Prädispositionsstelle (Elwood et al. 1998; Hoersch et al. 2006).

### **1.3      *Ätiologie und Risikofaktoren***

Trotz des hohen Forschungsaufwandes sind bis heute die Ursachen zur Entstehung eines malignen Melanoms unklar. Eine Anzahl unterschiedlicher endogener und exogener Faktoren wurden in verschiedenen Studien ermittelt. So gilt die erhöhte Sonnenexposition und die intermittierende intensive Exposition gegenüber UV-Licht als einer der wichtigsten Risikofaktoren bei der Tumorentstehung (Gandini et al. 2005). Jedoch scheint die UV-Belastung nicht der alleinige Grund für die Melanomentstehung zu sein. Inwieweit genetische Faktoren zur Entwicklung beitragen ist noch nicht abschließend geklärt, beschrieben sind auch Fälle familiärer Häufung (5-10%) (Braun-Falco 1997). Entsprechend molekularbiologischer Analysen scheint die Melanomentstehung mit vererbbaen Krankheiten wie z.B. Xeroderma Pigmentosum oder dem BK-mole-Syndrom assoziiert (Clark et al. 1978; Gandini et al. 2005).

Die ethnische Herkunft und der Hauttyp spielen eine wichtige Rolle. Die Hauttypen I und II, rote oder blonde Haarfarbe, blaue Augenfarbe und das gehäufte Auftreten von Sommersprossen implizieren ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines malignen Melanoms (Holman et al. 1984).

Die Entstehung eines malignen Melanoms kann auf klinisch-gesunder Haut spontan ablaufen oder sich auf dem Boden eines Nävuszellnävus abspielen. So haben Patienten mit über 50 gewöhnlichen Nävuszellnävi ein 4,8 faches Risiko an einem malignen Melanom zu erkranken. Bei atypischen Nävuszellnävi reicht schon eine deutlich geringere Anzahl für ein erhöhtes Risiko. Anzahl, Durchmesser und der Grad der Dysplasie der Nävuszellnävi spielen eine entscheidende Rolle bei der Melanomenstehung. Etwa 2/3 der Patienten entwickeln ein Melanom auf klinisch-gesunder Haut und 1/3 auf dem Boden eines Nävuszellnävi. Bei 5% der Patienten ist eine Präkanzerose, die sogenannte Lentigo-maligna, die Vorstufe des malignen Melanoms dar (Holman et al. 1984; Braun-Falco 1997).

## 1.4 Klinik

Klinisch tritt das maligne Melanom in der Regel als pigmentierte, asymmetrische und größenprogrediente Läsion der Haut auf. Die Pigmentierung variiert zwischen schwarz, blau oder braun. In seltenen Fällen tritt die Läsion unpigmentiert als sogenanntes amelanotisches Melanom auf (Koch et al. 2000).

Die Form, Tiefenausdehnung, sowie das Vorhandensein von Ulzerationen oder Erosionen können je nach Melanomtyp und Ausprägung sehr unterschiedlich sein. Wichtig für die klinische Diagnostik eines malignen Melanoms ist die sogenannte ABCDE – Regel (s. Tabelle 2) (Benellii et al. 2000). Treffen zwei der fünf klinisch zu untersuchenden Kriterien auf eine verdächtige Hautläsion zu, ist eine weitere Diagnostik notwendig.

*Tabelle 2: ABCDE-Regel*

A – Asymmetry (Asymmetrie):	keine Symmetrie (z.B. rund oder oval)
B – Border (Begrenzung):	keine Begrenzung, verschwommen, unscharf
C – Colour (Farbe):	unterschiedliche Pigmentierungen und Farbtöne
D – Diameter (Durchmesser):	größer als 5 mm
E – Evolution (Erhabenheit/Entwicklung):	Herausragen des Tumors über das Hautniveau

Weitere klinische Zeichen können starker Juckreiz oder spontanes Bluten der Hautveränderung sein. Auch ein erosives oder ulzerierendes Erscheinungsbild ist wichtig zur Unterscheidung eines Nävuszellnävus von einer malignen Entartung. Es ist weiterhin zu beachten, dass sich maligne Melanome regressiv verändern können. So besteht die Möglichkeit, dass sich der Primärtumor spontan zurückbildet, jedoch eine Metastasierung schon stattgefunden hat (Tran et al. 2013).

## 1.5 Klassifizierung

Die malignen Melanome können nach klinisch-histologischen Parametern in vier Hauptgruppen unterteilt werden (s. Tabelle 3): Das Lentigo-maligna Melanom (LMM), das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das noduläre Melanom (NM) und das akrolentiginöse Melanom (ALM) (Clark et al. 1969). Zu den Sonderformen gehören das amelanotische Melanom, das desmoplastische, die Schleimhautmelanome sowie andere extrakutane Melanome, die etwa 5% aller malignen Melanome ausmachen (Garbe et al. 2005).

*Tabelle 3: Klinisch-histologische Subtypen kutaner maligner Melanome im deutschsprachigen Raum. Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983 - 1995 (n = 30.015) (Garbe et al. 2005)*

Histologischer Subtyp	Abkürzung	Prozentualer Anteil	Medianes Alter
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57,40%	51
Noduläres Melanom	NM	21,40%	56
Lentigo-maligna Melanom	LMM	8,80%	68
Akral-lentiginöses Melanom	ALM	4,00%	63
Nicht klassifizierbares Melanom	UCM	3,50%	54
Sonstige		4,90%	54

### 1.5.1 Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)

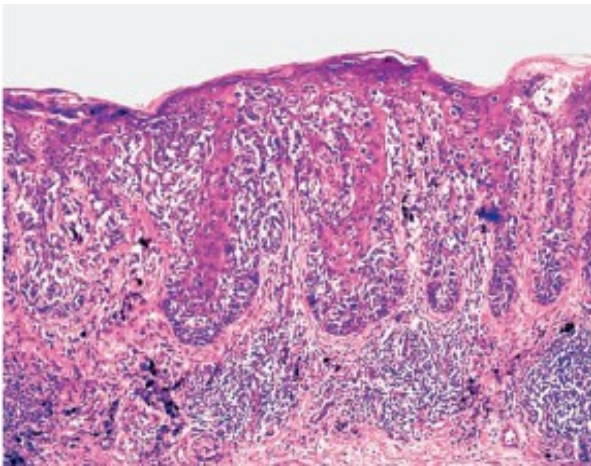
Mit 57,4% ist das SSM der häufigste Vertreter maligner Melanome (s. Tabelle 3). Es entsteht oft jenseits des 50. Lebensjahrzehnts und bildet sich bevorzugt am Rumpf aus. Aufgrund seiner Ähnlichkeit mit dem Paget-Karzinom wird es auch als pagetoides Melanom bezeichnet. Die Tumoranamnese dieser Patienten ist mit 1-5 Jahren relativ kurz. Das Wachstum ist primär horizontal innerhalb der Epidermis, eine Infiltration in die Tiefe findet erst später statt. Daraus erklärt sich auch die relativ gute Prognose dieses Subtyps (Warycha et al. 2008).



*Abbildung 1: Superfiziell spreitendes Melanom (Szeimies 2010)*

Klinisch erscheint das SSM als unscharf begrenzter, polyzyklischer Fleck mit leicht erhabenem Rand (s. Abbildung 1). Die Pigmentierung ist unregelmäßig von braunen und grau-blauen Nuancen bis hin zu weißlich unpigmentierten Bereichen. Eine verruköse Oberfläche deutet auf ein infiltratives Wachstum hin (Braun-Falco 1997; Czarnetzki et al. 1984).

Histopathologisch betrachtet entwickelt sich das horizontal wachsende SSM zu Beginn als Melanoma in situ. Zunächst durchdringen große rundliche atypische Melanozyten die Epidermis, dessen stratum spinosum leicht vergrößert ist. Im weiteren Verlauf wird das Wachstum vertikal. Die Zellen durchdringen die Dermis, es liegt ein invasives Melanom vor. Dabei wird das Tumorstroma im Korium von einem lymphozytären Entzündungsinfiltrat begleitet (s. Abbildung 2) (Braun-Falco 1997; Szeimies 2010; Price, et al. 1976).



*Abbildung 2: Superfiziell spreitendes Melanom mit unregelmäßiger Nestbildung und pagetoider Durchsetzung der gesamten Epidermis (Szeimies 2010)*

### **1.5.2 Noduläres Melanom (NM)**

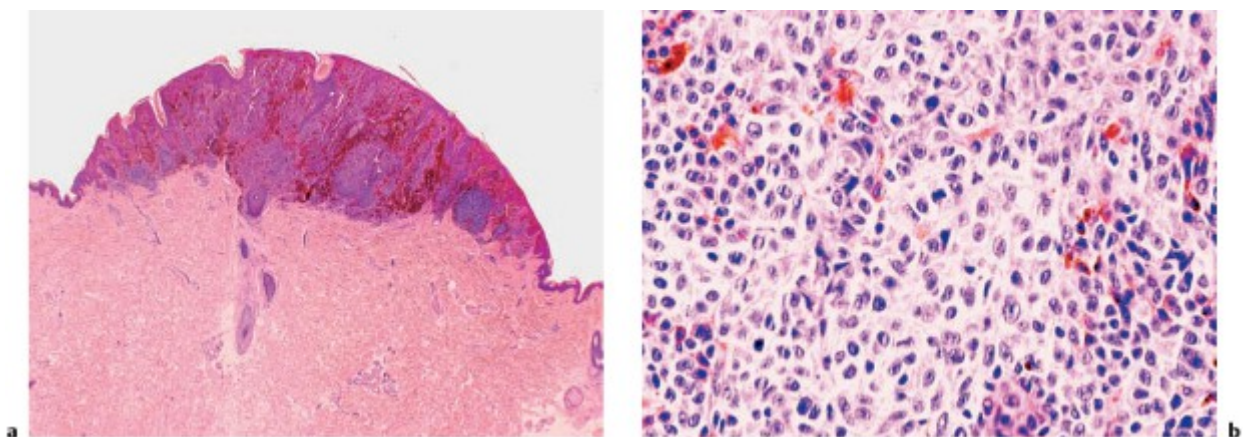
Mit 21,4% ist das noduläre Melanom der zweithäufigste Subtyp des malignen Melanoms. Hier liegt der Median in der Altersverteilung bei etwa 56 Jahren. Sein Wachstum erfolgt fast ohne horizontale Ausrichtung primär in vertikaler Richtung. Daraus resultiert eine frühere Tendenz zur Metastasierung, die das NM zum aggressivsten Subtypen der malignen Melanome macht (Bergensmar et al. 1998; Szeimies 2010). Die Entwicklung des NM ist rasch fortschreitend mit einer relativ kurzen Anamnese von etwa 2 Jahren. Es kann sich sowohl auf klinisch-gesunder Haut als auch auf Nävuszellnävi entwickeln.

Klinisch manifestiert es sich als stark prominente Papel, die flach wachsen kann oder einem erhabenen Knoten (s. Abbildung 3). Sie erscheinen exophytisch und mit meist glatter Oberfläche. Die Pigmentierung ist ziemlich gleichmäßig dunkelbraun - blauschwarz. Es kommen auch verruköse Formen vor (Braun-Falco 1997).



*Abbildung 3: Noduläres Melanom (Szeimies 2010)*

Histopathologisch findet man bei diesem Subtypus polymorphe Melanozyten, die sich rasch in die Dermis und bis in die Subkutis hinein ausbreiten (s. Abbildung 4). Die Zellen sind sowohl spindelförmig als auch epitheloid oder nicht gereift. Häufig fehlt die fürs das SSM typische entzündliche Reaktion des Stromas. Falls vorhanden, ist diese jedoch deutlich stärker ausgeprägt (Berganmar et al. 1998; Szeimies 2010; Braun-Falco 1997). Es ist in der Regel histologisch ein scharf abgrenzbares infiltratives Wachstum nachweisbar (Price et al. 1976).



*Abbildung 4: a. Noduläres Melanom mit abgegrenztem vertikalen Wachstum bis in die Dermis. b. polymorphe Melanozyten eines Nodulären Melanoms, teilweise pigmentiert (Szeimies 2010)*



### 1.5.3 Lentigo-maligna Melanom (LMM)

Ein Anteil von etwa 8,8% sind Lentigo-maligna Melanome, die sich auf dem Boden einer Lentigo-maligna entwickeln. Das durchschnittliche Alter beträgt 68 Jahre.

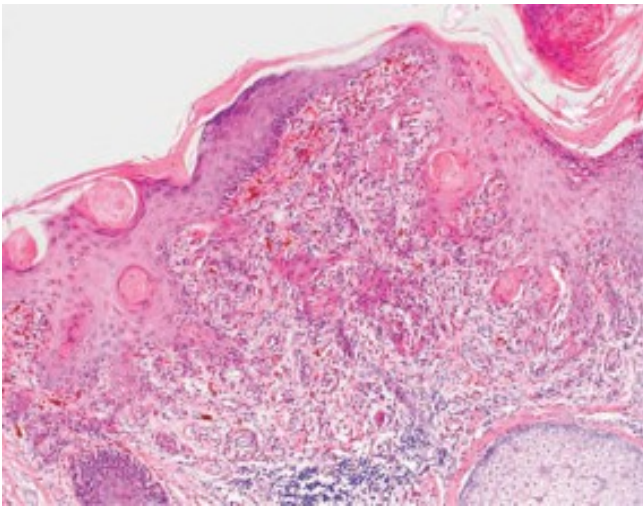
Die Lentigo-maligna ist unscharf begrenzt, unregelmäßig und bräunlich-schwarz pigmentiert (McKenna et al. 2006). Die Entwicklung von dunklen Knötchen oder ulzerierenden infiltrativen Veränderungen, sprechen für die Entstehung eines malignen Melanoms (s. Abbildung 5). Etwa 70% treten aufgrund der hohen Sonnenexposition im Bereich des Kopfes auf. Der restliche Anteil erscheint zumeist an den Extremitäten. Die Entwicklung kann viele Jahre oder sogar Jahrzehnte andauern (Szeimies 2010; Cox et al. 1996).



*Abbildung 5: Lentigo maligna Melanom (Szeimies 2010)*

Histopathologisch unterscheidet man im Präparat Bereiche des Lentigo-maligna Melanoms und der Präkanzerose, der Lentigo-maligna. Der Übergang erfolgt durch Veränderung vom hauptsächlich horizontalem Wachstum in ein vertikales, die Dermis überschreitendes Wachstum der Melanozyten (s. Abbildung 6). Es liegt ebenfalls ein entzündliches Tumorstroma vor (Szeimies 2010; Cox et al. 1996).





*Abbildung 6: Lentigo-maligna-Melanom. Die Melanozyten wachsen Invasiv bis in die Dermis und sind bis dahin pigment. Darunter entzündliches Infiltrat (Szeimies 2010)*

#### **1.5.4 Akrolentiginöses Melanom (ALM)**

Mit nur 4,0% stellt das Akrolentiginöse Melanom den geringsten Anteil der malignen Subtypen dar. Das mediane Alter liegt bei 63 Jahren. Vorwiegend entwickelt sich dieser Tumor primär palmoplantar an der Innenfläche der Hand sowie an der Fußsohle. An den Fingern breitet es sich peri- oder subungual aus (s. Abbildung 7) (Coleman et al. 1980).

Charakteristisch ist ein langsames strahlenförmiges Wachstum, welches zentral eine plaqueähnliche Erhabenheit aufweist. Die Läsionen sind im Gegensatz zu den anderen Typen sehr groß und häufig ulzerierend (Krementz et al. 1982).

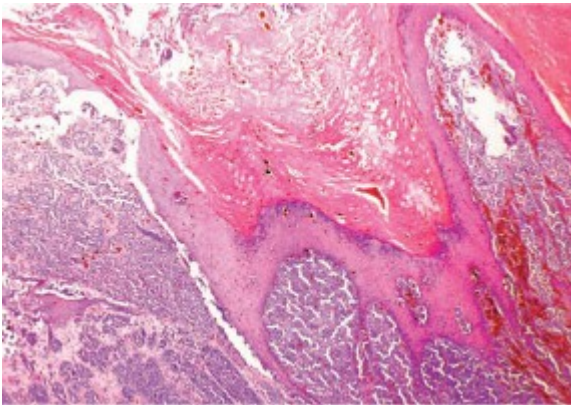


*Abbildung 7: Akrolentiginöses Melanom am Großzehnnagel (Szeimies 2010)*

## Einleitung

Histopathologisch findet sich ein lentiginöses Wachstum, dass vor allem am Rand nachweisbar ist (Kuchelmeister et al. 2000).

Im Zentrum zeigen sich zahlreiche atypische Melanozyten, die die Epidermis durchsetzen und bis in die Dermis vordringen (s. Abbildung 8). Charakteristisch ist eine reaktiv oder idiopathisch einsetzende Verdickung des stratum corneum mit normalen ausdifferenzierten Keratozyten (Szeimies 2010; Coleman et al. 1980).



*Abbildung 8: Akrolentiginöses Melanom. Zahlreiche Melanozyten durchziehen nestförmig die Epidermis bis ins stratum corneum. Die Zellen sind z.T. stark pigmentiert (Szeimies 2010)*

## **1.6 Diagnostik**

Die frühzeitige Diagnostik von malignen Melanomen ist aufgrund der frühen Tendenz zur Metastasierung von großer Bedeutung für das Überleben des Patienten. Die Selbstdiagnostik und die erste Inspektion durch das Fachpersonal erfolgt nach der oben genannten ABCDE – Regel.

Im Verdachtsfall ist eine Untersuchung durch geeignetes Fachpersonal, zum Beispiel einem Dermatologen notwendig. Die aktuellen Leitlinien hierzu wurden im Januar 2013 von der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) sowie der deutschen dermatologischen Gesellschaft (DDG) festgelegt.

### **1.6.1 Dermatoskopie und Ganzkörperfotografie**

Die Dermatoskopie ist heutzutage ein unersetzlicher Teil der klinischen Untersuchung zur Diagnose von malignen Melanomen. Sie ermöglicht dem Untersuchenden einen vergrößerten, detaillierten Einblick in die Morphologie der Läsion, die mit dem einfachen Auge nicht zu erkennen ist (Lallas et al. 2012).

Die Nutzung digitaler Dermatoskope mit Speicherung der Bilder gibt Aufschluss über eine Wachstumsprogredienz oder zunehmende Dysplasie der verdächtigen Läsion. So können auch Nävuszellnävi über einen längeren Zeitraum beobachtet werden (Fuller et al. 2007).

Bei Syndrom-Patienten, mit erhöhter Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung von Melanomen, oder familiärer Häufung ist eine Ganzkörperphotographie indiziert. Dieses ermöglicht eine frühzeitige Identifizierung unabhängig von der Dermatoskopie (Goodson et al. 2010; Leitlinie der DKG und DDG 2013).

### **1.6.2 Konfokale Laserscanningmikroskopie und andere Verfahren**

Bei der konfokalen Laserscanningmikroskopie wird die Haut durch einen Laser punktweise gerastert. Durch Reflexion und Streuung können so kleinste Läsionen in Bildform wiedergegeben werden. Es ist eine recht neue und noch wenig erforschte, aber sinnvolle Ergänzung zur Untersuchung von Verdachtsfällen (Gerger et al. 2005).

„Das Verfahren ermöglicht eine Beurteilung der Epidermis und der oberen Dermis bis in eine Tiefe von ca. 250 µm mit einer lateralen Auflösung von 1–2 µm und einer axialen Auflösung von 3–5 µm,, ( Leitlinie der DKG und DDG 2013).

Weitere moderne Untersuchungsmethoden sind die Multiphotonenlasertomographie, die auf die „Anregung biogener Fluorophore“ beruht und die optische Kohärenztomographie, bei der Licht geringer Kohärenzlänge mit Hilfe eines Interferometers zur Entfernungsmessung streuender Materialien eingesetzt wird ( Leitlinie der DKG und DDG 2013).

### **1.6.3 Histologische Parameter nach Primärexzision**

Bei der klinischen Diagnose einer verdächtigen Läsion, sollte diese komplett exzidiert werden. Bei größerer Ausweitung ist eine Probebiopsie angebracht, trotz der Unklarheit möglicher negativer Auswirkungen auf die hämatogene und/oder lymphogene Metastasierung. Mehrere Untersuchungen zeigen jedoch, dass hier keine signifikanten nachteiligen Konsequenzen entstehen. Bei sachgemäßer Durchführung wird vor allem die Stanzbiopsie oder eine Flachbiopsie propagiert. Wichtig ist die genaue Zuordnung des entfernten Präparates, um eine Fehldiagnose auszuschließen (Mills et al. 2013; Zager et al. 2011).

Nach der Exzision erfolgt die histologische Untersuchung und Beurteilung. Hierbei wird zunächst die Morphologie des Tumors und der Zellen untersucht. Das wichtigste Untersuchungskriterium ist die klinische und histopathologische TNM-Klassifikation. Entsprechend der aktuellen Leitlinie der DKG und DDG und den Empfehlungen der AJCC (American Joint Committee on Cancer) sind für das weitere Staging die Tumordicke nach Breslow, eine Ulzeration des Tumors und die Mitoserate notwendig. Die Bestimmung des Clark-Levels ist in den Hintergrund gerückt und wird durch die Mitoserate ersetzt. (Balch et al. 2009; Leitlinie der DKG und DDG 2013).

### **1.6.3.1 Tumordicke nach Breslow**

Anhand des histologischen Präparates wird die tiefste vertikale Ausbreitung der primären Neoplasie ausgehend vom stratum granulosum mit einem Messokular bestimmt. Melanozytäre Nävi werden hierbei nicht mit einbezogen. Je tiefer die Ausdehnung des Tumors desto schlechter ist die Prognose (s. Tabelle 4) (Breslow 1970).

*Tabelle 4: Die 10-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumordicke nach Breslow. (Balch et al. 2009)*

Tumordicke nach Breslow	10-Jahres-Überlebensrate
$\leq 1,00\text{mm}$	92%
1,01-2,00mm	80%
2,01-4,00mm	62%
$>4,00\text{mm}$	50%

### **1.6.3.2 Ulzeration des Primärtumors**

Nach den aktuellen Empfehlungen werden ulzerierende Läsionen in der TNM-Klassifikation gesondert in eine höhere Zwischenstufe eingeordnet. Ulzerierende Melanome besitzen bei gleicher Tumorgroße gegenüber nicht-ulzerierenden Läsionen eine schlechtere Prognose. Diese liegt in etwa auf dem Niveau der nicht-ulzerierenden Melanome der nächsten T-Kategorie. So zeigte ein T2b-Melanom eine 5-Jahres-Überlebensrate von 82%, ein T3a-Melanom von 79%; ein T3b-Melanom von 68% und ein T4a-Melanom von 71% (Balch et al. 2009; Leitlinie der DKG und DDG 2013).

### **1.6.3.3 Mitoserate des Primärtumors**

Die Erfassung der Mitoserate der Melanozyten erfolgt im histologischen Schnitt mit einer Hämotoxylin-Eosin-Färbung. Sie wird bei einer Tumordicke von  $\leq 1,00\text{mm}$  bestimmt. Dabei reicht ein Fläche von etwa  $1,00\text{mm}^2$  aus (Garbe et al. 2011).

Im Bezug auf die Überlebensrate gilt die Mitoserate nach der Tumordicke als zweitwichtigster Faktor. Dabei haben Mitoseraten von  $1/\text{mm}^2$  eine gute Überlebensrate. Je höher dieser Wert wird,

desto schlechter ist die Prognose (Balch et al. 2009).

#### **1.6.3.4 Invasionstiefe nach Clark**

Auch wenn nach der neuen Klassifizierung von Melanomen nach der AJCC die Bestimmung des Clark-Levels nicht mehr notwendig ist, wird sie dennoch standardmäßig durchgeführt. Dabei wird die Eindringtiefe der Neoplasie bezogen auf die einzelnen Schichten der Haut bestimmt. Nach Clark werden vier Kategorien beschrieben (s. Tabelle 5) (Clark et al. 1969):

*Tabelle 5: Invasionstiefe der unterschiedlichen Clark-Level(Clark et al. 1969)*

Clark-Level	Hautschicht
I	Epidermis infiltriert, Basalmembran intakt
II	Tumorinfiltration bis ins Stratum papillare
III	Tumorinfiltration bis zur Grenze Stratum papillare /reticulare
IV	Tumor bis ins Stratum reticulare
V	Invasion in die Subkutis

#### **1.6.4 Ausbreitungsdiagnostik**

Nach der Klassifikation des Primärtumors ist eine Untersuchung des gesamten Körpers auf Metastasen durchzuführen. Das maligne Melanom kann sowohl auf hämatogenem als auch auf lymphozytärem Weg metastasieren.( Garbe et al. 2005)

Dabei unterscheidet man in Satelliten-Metastasen, die bis 2 cm um den Primärtumor liegen, In-Transit-Metastasen, die mehr als 2 cm vom Tumor entfernt aber vor der nächsten Lymphknotenstation liegen, regionäre Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen (Garbe et al. 2005)

Zur Untersuchung eines Risikopatienten (ab Stadium IB; s Tabelle 9) kann standardmäßig die Lymphknotensonographie des regionären Abflussgebietes durchgeführt werden. Folgende Untersuchungen dienen je nach Tumorstadium der initialen Ausbreitungsdiagnostik: Eine Röntgen-

Thoraxaufnahme in 2 Ebenen, die Sonographie des Abdomens, ein Ganzkörper-CT , ein MRT des Kopfes, eine Skelettszintigraphie und ein PET/CT (Leitlinie der DKG und DDG 2013).

Für das Staging von regionalen Mikrometastasen wird eine immunhistochemische Zusatzuntersuchung des Tumors herangezogen. Zu den häufig untersuchten immunhistochemischen Markern gehören zum Beispiel das S100B-Protein, HMB-45 und Melan-A/MART-1. Ein weiterer serologischer Marker ist die Laktatdehydrogenase. Dieser Wert sollte bei Patienten mit Verdacht auf Fernmetastasen bestimmt werden (Mocellinet al. 2008; Balch et al. 2009).

### **1.6.5 Wächterlymphknoten-Biopsie**

Als Wächterlymphknoten, auch Sentinel-Lymphknoten, werden diejenigen Lymphknoten bezeichnet, die in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors im Abflussgebiet der Lymphflüssigkeit an erster Stelle liegen. Das Aufsuchen dieser Lymphknoten wurde 1992 zuerst beschrieben und ist im Laufe der Jahre zu einer verbreiteten Prozedur in der Tumordiagnostik geworden (Morton et al. 1992; Balch et al. 2009).

Empfohlen wird diese Methode ab einer Tumordicke von 1,0 mm oder auch bei dünneren Primärtumoren, wenn zusätzlich Risikofaktoren wie eine Ulzeration und/oder eine erhöhte Mitoserate vorliegen (Leitlinie der DKG und DDG 2013). Der operative Eingriff erfolgt zumeist in Intubationsnarkose, selten auch in Lokalanästhesie. In ca.10% der Fälle kann es zu Komplikationen wie Infektionen, Nerv- oder Gefäßverletzungen kommen. Dennoch kann es als sichere Methode zur frühen Untersuchung der Lymphknoten angewandt werden (Morton et al. 2005).

Vor allem im Kopf-Hals-Bereich ist die Wächterlymphknoten-Biopsie ein anspruchsvoller Eingriff, weil hier viele Gefäße und Nervengeflechte zusammenkommen und die lymphatischen Abflusswege sehr variieren (Willis et al. 2007).

Die Detektion der Wächterlymphknoten erfolgt durch eine präoperative Szintigraphie des Lymphabflussweges. Für diese Methode wird eine Erfolgsrate von 98% angegeben (Morton et al. 1992). Es wird lokal intrakutan in die Exzisionsnarbe ein Tracer injiziert. Hier handelt es sich um ein Nanokolloid mit einer Partikelgröße von 0,05–0,8 µm, welches mit radioaktivem <sup>99m</sup>Techetium markiert ist. Nach Verteilung der Substanz, kann die Anreicherungen mit szintigraphischen Methoden dargestellt werden.

Intraoperativ wird das Radionukleotid bzw. der Wächterlymphknoten mittels Gamma-Sonde detektiert (Leitlinie der DKG und DDG 2013; Vogt et al. 2010).

Nach operativer Entfernung muss der Wächterlymphknoten histopathologisch und immunhistochemisch untersucht werden. Die immunhistochemische Färbung erfolgt mit HMB45, S100B und MelanA/MART-1. Wichtig ist die Beurteilung und der Nachweis von Zellen eines Nävus oder eines Melanoms, die Angabe prognostisch wichtiger Parameter und der größte Durchmesser der Lymphknotenmetastasen (Leitlinie der DKG und DDG 2013).

## **1.7 Tumorstaging**

Das Staging erfolgt nach abgeschlossener Diagnostik der TNM-Klassifikation. Hierbei steht das T für die Tumordicke. Die dazu notwendige Diagnostik erfolgt nach Breslow und wird in vier Grade eingeteilt (s. Tabelle 6). Weitere Einflussfaktoren sind die Mitoserate und die Ulzerationen, die eine Unterteilung der vier Grade in a und b liefern. Da man erst durch die Histologie eine eindeutige Bestimmung gewährleistet, wird hier ein pT – Wert angegeben (Leitlinie der DKG und DDG 2013).

Das N ist die Abkürzung für Nodulus und steht für den Befall von Lymphknoten (s. Tabelle 7). Hier zählen auch die In -transit und Satelliten-Metastasen. Hier werden drei Grade unterschieden, je nach Anzahl und Lokalisation der Metastase. Eine weitere Unterteilung dieser drei Grade erfolgt nach der Größe der Metastase (Leitlinie der DKG und DDG 2013).

Das M ist die Abkürzung für Metastase und steht für das Vorhandensein von Fernmetastasen (s. Tabelle 8). Die Gliederung erfolgt in drei Stufen, die je nach Lokalisation angegeben werden. Der Laktatdehydrogenasewert (LDH) wird ebenfalls berücksichtigt. 2009 hat die AJCC folgende neue Regelung für die TNM – Klassifizierung veröffentlicht, welche auch durch die Leitlinie der DKG und DDG 2013 als Standard zur histopathologischen Befundung maligner Melanome klassifiziert wurde (Leitlinie der DKG und DDG 2013).



*Tabelle 6: Die 2009 veröffentlichte pT – Klassifikation maligner Melanome der AJCC ( Balch et al. 2009; Leitlinie der DKG und DDG 2013)*

<b>T-Stadium</b>	<b>Primärtumor-Diagnostik</b>
pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
PT0	Kein Primärtumor
pTis	Melanoma in situ (Clark- Level I) ;atypische Melanozytenhyperplasie, schwere Melanozytendysplasie, keine invasive maligne Läsion
<b>pT1</b>	<b>&lt; 1mm</b>
pT1a	keine Ulzerationen, < 1 Mitose mm2
pT1b	mit Ulzerationen oder Mitose mm2
<b>pT2</b>	<b>1,01- 2 mm</b>
pT2a	ohne Ulzerationen
pT2b	mit Ulzerationen
<b>pT3</b>	<b>2,01- 4 mm</b>
pT3a	ohne Ulzerationen
pT3b	mit Ulzerationen
<b>pT4</b>	<b>&gt; 4 mm</b>
pT4a	ohne Ulzerationen
pT4b	mit Ulzerationen

*Tabelle 7 : Die 2009 veröffentlichte N-Klassifikation maligner Melanome der AJCC (Balch et al. 2009; Leitlinie der DKG und DDG 2013)*

<b>N-Stadium</b>	<b>Ausmaß der befallenen Lymphknoten</b>
Nx	Lymphknotenstatus nicht beurteilbar
N0	Keine Lymphknoten befallen
<b>N1</b>	<b>1 Lymphknoten befallen</b>
N1a	Mikrometastase
N1b	Makrometastase
<b>N2</b>	<b>2-3 Lymphknoten befallen</b>
N2a	Mikrometastase
N2b	Makrometastase
N2c	In -transit oder Satellitenmetastasen, ohne Befall regionaler Lymphknoten
<b>N3</b>	<b>&gt; 4 Lymphknotenmetastasen, in -transit oder Satellitenmetastasen mit Befall regionaler Lymphknoten</b>

*Tabelle 8: Tabelle 7 : Die 2009 veröffentlichte M-Klassifikation maligner Melanome der AJCC (Balch et al. 2009; Leitlinie der DKG und DDG 2013)*

<b>M-Stadium</b>	<b>Lokalisation der Fernmetastase</b>
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten
M1b	Lungenmetastasen
M1c	Alle anderen viszerale Metastasen und alle Fernmetastasen mit erhöhtem LDH-Wert

Aus den neuen Klassifizierung ergibt sich folgende Stadieneinteilung (s. Tabelle 9)

*Tabelle 9: Aktuelle Stadieneinteilung der malignen Melanome der AJCC 2008 (Balch et al. 2009; Leitlinie der DKG und DDG 2013)*

<b>Stadium</b>	<b>T-Status</b>	<b>N-Status</b>	<b>M-Status</b>
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium Ia	T1a	N0	M0
Stadium Ib	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stadium IIa	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stadium IIb	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stadium IIc	T4b	N0	M0
Stadium IIIa	T1-4a	N1a, N2a	M0
Stadium IIIb	T1-4a	N1b, N2b, N2c	M0
	T1-4b	N1a, N2a	M0
Stadium IIIc	Ta-4b	N1b, N2b , N2c	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

## **1.8      Residualtumor - Klassifikation**

Nach erfolgter Therapie ist für die weitere Prognose die Bestimmung von restlichen Anteilen des Tumors nötig. Hier wurde eine Einteilung vorgenommen, die jedoch nach aktuellen Studien in Frage gestellt wird und erneuert werden soll (Wittekind et al. 2009). Derzeit gilt folgende Einteilung:

Einleitung

RX Vorhandensein von Residualtumor, kann jedoch nicht beurteilt werden

R0 Kein Residualtumor

R1 Mikroskopischer Residualtumor

R2 Makroskopischer Residualtumor

## **1.9 Therapie**

Nach der Diagnosestellung und Staging eines malignen Melanoms erfolgt die Behandlung des Primärtumors und falls vorhanden die Behandlung der lymphogenen Metastasen und Fernmetastasen.

Ziel ist die komplette operative Entfernung des Primärtumors im Gesunden. Früher wurden Sicherheitsabstände zum Primärtumor von bis zu 4cm gefordert. Aktuelle Studien weisen jedoch darauf hin, dass ein geringerer Sicherheitsabstand ausreicht. Entsprechend der aktuellsten Literatur scheinen folgende Sicherheitsabstände ausreichend: Bei einem Melanoma in situ 0,5cm, bei einem Melanom bis 2mm Tumordicke nach Breslow 1cm und bei einem Melanom über 2mm Tumordicke nach Breslow 2cm. Die Überlebenschance und Rezidivfreiheit scheint im Vergleich zu größeren Sicherheitsabständen nicht negativ beeinflusst (Gillgren et al. 2011; Thomas et al. 2004; Garbe et al. 2005).

Bezüglich der Lymphknotentherapie wird entsprechend der aktuellen Leitlinien die elektive Lymphadenektomie nicht mehr empfohlen, unabhängig von der Breslow-Dicke des Primarius.

Wie oben dargestellt erfolgt die Sentinel-node-Biopsie im Rahmen des Stagings. Die therapeutische Neck-Dissection wird beim Nachweis einer lymphogenen Metastasierung (zytologisch, histologisch oder nach Bildgebung) durchgeführt. Bei Vorliegen einer Lymphknotenmetastasierung im Wächterlymphknoten sollte dem Patienten laut Leitlinie der DKG und DDG 2013 eine komplettierende Lymphknotenausräumung angeboten werden (Leitlinie der DKG und DDG 2013).

### **1.9.1 Lymphknotenausräumung im Kopf-Hals-Bereich**

Im Kopf-Hals-Bereich ist aufgrund der komplexen und variierenden Lymphabflusswege und der Nähe des Primärtumors zu den Lymphstationen die Bestimmung des Wächterlymphknotens

erschwert. Folglich genießt der Kopf-Hals-Bereich eine Sonderstellung, weshalb hier unter bestimmten Umständen eine elektive Lymphknotenausräumung sinnvoll sein kann (Garbe et al. 2005). Abbildung 9 zeigt die Unterteilung des lymphatischen Abflusses am Hals in 6 Level (Robbins et al. 2002).

Bei erwiesener Lymphknotenmetastasierung (histologisch, zytologisch oder in der Bildgebung) ist die modifiziert-radikale Neck-Dissection mit Ausräumung aller Level unter Erhalt wichtiger Strukturen wie den M. sternocleidomastoideus, die V. jugularis interna und der N. accessorius die Therapie der Wahl. Alternativ kann je nach Lokalisation des Primarius eine selektive Neck-Dissection durchgeführt werden. Eine Lokalisation des Primarius im Bereich der Stirn, periauriculär oder im Bereich des Skalp's erfordert zudem eine laterale oder komplette Parotidektomie. Bei einem Primarius im Bereich des dorsalen Skalp's, occipital oder im Nackenbereich muss unter Umständen eine nuchale/occipitale Lymphknotendissection durchgeführt werden (O'Brien et al. 2001; Kienstra et al. 2005).

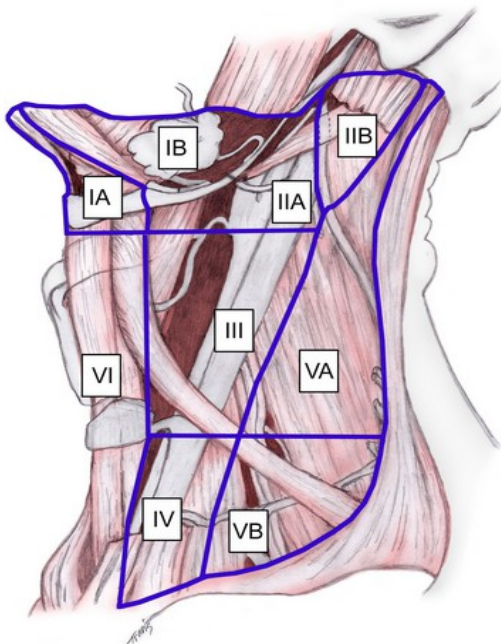


Abbildung 9: Robbins-Level I-VI mit Unterteilung  
(Ron Mitzner 2013)

Bei der klassischen radikalen Neck-Dissection werden alle Strukturen entfernt. Angebracht ist diese jedoch nur bei sehr großen Metastasen (N2 / N3 - Status) oder einer Rezidiv-Neck-Dissection (Leitlinie der DKG und DDG 2013; Mack et al. 2004).

## **1.9.2      Adjuvante Therapie**

Eine adjuvante Therapie nach operativer Entfernung des Tumors in Form einer Bestrahlung oder einer medikamentösen Behandlung soll Patienten mit einer Tumordicke nach Breslow von  $>2\text{mm}$  und den Tumorstadien IIB/C und IIIA-C angeboten werden. Auch zur Verbesserung der Tumorkontrolle im Bereich der Lymphknotenstationen bei mehr als 3 befallenen Lymphknoten, einem Kapseldurchbruch, einer Lymphknotenmetastase und bei Resektion eines lymphogenen Rezidivs wird eine adjuvante Therapie empfohlen. (Garbe et al. 2011; Leitlinie der DKG und DDG 2013).

### **1.9.2.1      Adjuvante Strahlentherapie**

Eine postoperative Bestrahlung soll bei Patienten erfolgen bei denen entweder drei befallene Lymphknoten vorliegen, die Lymphknotenkapsel durchbrochen ist oder eine einzelne Lymphknotenmetastase größer als 3cm ist. Auch im Falle von lymphogenen Rezidiven wird nach Resektion des Rezidivs eine Radiatio empfohlen. Für Hochrisikopatienten (Tumordicke  $> 4\text{mm}$ ) kann nach der Lymphadenektomie eine adjuvante Bestrahlung erwogen werden, da hier eine verbesserte Tumorkontrolle beschrieben ist (Burmeister et al. 2012).

Die Bestrahlung sollte mit einer Gesamtdosis von 50-60 Gy erfolgen. Bei einer Gesamtdosis von unter 50 Gy ist mit einer schlechteren regionären Tumorkontrolle zu rechnen (Bibault et al. 2011; Leitlinie der DKG und DDG 2013).

### **1.9.2.2      Adjuvante medikamentöse Therapie**

Nach der aktuellen deutschen Leitlinie werden Chemotherapeutika wie Dacarbazin oder Vindesine nicht mehr empfohlen. Hier haben Studien belegt, dass sie keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate haben. Generell besteht derzeit keine Indikation für die systemische Gabe herkömmlicher Chemotherapeutika in der adjuvanten Therapie des Melanoms (Eigentler et al. 2008; Verma et al. 2008; Leitlinie der DKG und DDG 2013).

Im Gegensatz dazu steht die medikamentöse adjuvante Immuntherapie. Frühere Immuntherapien in Form von Impfungen mit Bacille Calmette Guérin (BCG) oder *Corynebacterium parvum* sowie die Therapie mit dem Immunmodulator Levamisol wurden durch eine Interferontherapie ersetzt. So soll aktuell schon bei Patienten ab dem Stadium IIa, insbesondere aber ab dem Stadium III b/c eine Therapie mit Interferon alpha ( $\text{INF-}\alpha$ ) erfolgen (Garbe et al. 2011; Shah et al. 2007). Als Behandlungsschema wird für die Stadien II-III ein Niedrigdosisschema mit 3 Mio. IE subcutan. am 1., 3. und 5. Tag jeder Woche für insgesamt 18–24 Monate empfohlen. Ab Stadium III gilt das Hochdosisschema mit 20 Mio. IE/m<sup>2</sup> intravenös. an fünf Tagen die Woche für insgesamt vier Wochen (Garbe et al. 2005). Trotz der höheren Toxizität und Nebenwirkungen wie zum Beispiel Granulozytopenie, Leberschäden und neurologischen Beschwerden wird die Hochdosistherapie aufgrund einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens der Patienten empfohlen (Garbe et al. 2011; Leitlinie der DKG und DDG 2013).

### **1.9.3 Medikamentöse Therapie bei Fernmetastierung (Stadium IV)**

Weist das maligne Melanom Fernmetastasen auf, so besteht neben der Möglichkeit der operativen Therapie der Tumormetastasen auch eine adjuvante medikamentöse Therapie. Hierbei erfolgt vorerst eine molekulabiologische Diagnostik zum Nachweis aktivierender Onkogene. Hierbei wird gezielt auf die Mutation der BRAF und c-KIT Onkogene getestet. Mutationen des BRAF Onkogens werden in etwa 50% aller Primärmelanome nachgewiesen. Die Untersuchung auf das c-Kit Onkogen ist nur bei Schleimhautmelanomen oder akrolentiginösem Melanom indiziert und ist bei ca. 5% der genannten Melanomtypen in mutierter Form nachweisbar (Goel et al. 2006). Diese Mutationen haben Einfluss auf die Tumorentwicklung und- progression. Der Nachweis dieser mutierten Onkogene eröffnet die Möglichkeit einer gezielten medikamentösen Inhibition der vermittelten Signalkaskade durch synthetisch hergestellte Antikörper (Leitlinie der DKG und DDG 2013).

Die aktuelle deutsche Leitlinie zum malignen Melanom stützt sich auf die Ergebnisse zweier aktueller klinischer Studien zur medikamentösen BRAF-Inhibition. In der ersten Studie wurden Patienten mit einem Melanom im inoperablem fortgeschrittenem Stadium (IIIC-IV) mit Vemurafenib (p.o. 2X 960 mg/d) oder Dacarbazin (p.i. 1000 mg/m<sup>2</sup> KO alle 3 Wochen) behandelt, wodurch eine signifikante Verbesserung der 6 - Monats-Überlebensrate erreicht werden konnte

(Chapman et al. 2011). Auch die zweite Studie mit einem BRAF-Inhibitor (Dabrafenib) lieferte vergleichbare Werte. So ist nach aktuellem Stand eine Therapie mit BRAF-Inhibitoren bei hoher Progression und Tumorlast indiziert (Hausschildt et al. 2012).

Für die medikamentöse Behandlung bei vorliegender Mutation des c-Kit-Onkogens ist eine Therapie mit dem c-Kit-Inhibitor Imatinib (400mg/d) möglich (Carvajal et al. 2011, Guo et al. 2011).

Ist eine Resektion der Tumormetastasen nicht möglich, so ist ebenfalls eine Immuntherapie in Betracht zu ziehen. So zeigt Ipilimumab in einer Dosierung von 3mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen eine deutliche Verbesserung der medianen Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten (Hodi et al. 2010). Ipilimumab wirkt als monoklonaler Antikörper und begünstigt die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen, die Autoimmunität und die Antitumor-Immunität. Es können jedoch starke immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, hauptsächlich kutan, gastrointestinal, hepatisch, endokrin und neurologisch manifestiert (Hodi et al. 2010).

Eine Mono- und Polychemotherapie sollte Leitlinien-entsprechend dem Patienten bei nicht-resektablen Metastasen angeboten werden. In der Monochemotherapie wird vor allem Dacarbazin in einer Dosierung 800-1200mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 3-4 Wochen empfohlen (Leitlinie der DKG und DDG 2013).

Bei der Polychemotherapie ist im Gegensatz zur Monochemotherapie eine erhöhte Ansprechrates zu erwarten, das Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verbessert. Derzeit wird häufig das CarboTax-Schema (Carboplatin AUC6 i.v. Paclitaxel 225mg/m<sup>2</sup> i.v. d1q21, ab 5. Zyklus Dosisreduktion (C AUC5/P 175mg/m<sup>2</sup>) eingesetzt. Dies zeigt in einer randomisierten Studie eine überraschend lange progressionsfreie Überlebenszeit von 4 Monaten (Hauschildt et al. 2009).

### **1.9.4 Nachsorge**

Die Nachsorge von Patienten mit einem malignen Melanom ist wichtig um frühzeitig Rezidive oder Metastasen zu erfassen. Hierbei gilt für die ersten drei Jahre nach Exzision eine verstärkte intensivierte Nachkontrolle in kürzeren Intervallen, da Studien belegen, dass in diesem Zeitraum 80% aller Rezidive auftreten (Dicker et al. 1999). Insgesamt empfiehlt die deutsche Leitlinie für



maligne Melanome Kontrolluntersuchungen über 10 Jahre, in folgenden Intervallen (s. Tabelle 10):

*Tabelle 10: Intervalle zur Nachkontrolle im Zusammenhang mit dem Risiko nach R0-Resektion (Leitlinie der DKG und DDG 2013)*

	Jahre 1-3 n. Exzision	Jahre 4-5 n. Exzision	Jahre 6-10 n. Exzision
Stadium IA	6 monatlich	jährlich	jährlich
Stadium IB-IIB	3 monatlich	6 monatlich	6 – 12 monatlich
Stadium IIC-IV	3 monatlich	3 monatlich	6 monatlich

Die Diagnostik in den Nachkontrollen beginnt mit einer vollständigen körperlichen Untersuchung und der Palpation der Exzisionsnarbe und der Lymphknoten. Die lokoregionalen Lymphknoten sollen über eine Sonographie untersucht werden. Zur weiteren regulären Nachsorge gehört die Bestimmung des Tumormarkers S100B. Bei Hochrisikopatienten ist eine CT oder MRT routinemäßig durchzuführen.

Daraus ergibt sich nach der Deutschen Leitlinie für maligne Melanome folgendes Nachsorgeschema (s. Tabelle 11).

*Tabelle 11: vollständige Routinediagnostik bei der Nachkontrolle im Zusammenhang mit dem Risiko nach R0-Resektion. \*\*<sub>nur bei korrektem pathologischem Staging mittels Wächter-Lymphknoten-Biopsie, sonst wie IIC 0</sub> (Leitlinie der DKG und DDG 2013)*

Stadium	Körperliche Untersuchung			Lymphknotensonographie			Labor S100B-Protein			Bildgebende Verfahren		
	1.-2.	4.-5.	6.-10.	1.-2.	4.-5.	6.-10.	1.-2.	4.-5.	6.-10.	1.-2.	4.-5.	6.-10.
Ia	6 mtl	12 mtl	12 mtl	–	–	–	–	–	–	–	--	--
Ib-IIB	3 mtl	6 mtl	6 – 12 mtl	6 mtl*	–	–	3 mtl	–	–	–	–	--
IIC-IV	3 mtl	3 mtl	6 mtl	3 mtl	6 mtl	--	3 mtl	6mtl	--	6 mtl	–	--

## **1.10      *Prognose***

Ein relativ wichtiger prognostischer Faktor ist die anatomische Lokalisation des Primärtumors. So ist ein malignes Melanom der Haut in der Kopf-Hals-Region mit einer schlechteren Prognose verknüpft, als ein malignes Melanom am Körper oder den Extremitäten. Studien zeigen eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 75% für die Kopfregion gegenüber 80% und mehr für die restlichen Regionen. Auch im Bezug auf die Lymphknotenmetastasierung ist für den Kopf eine höhere Inzidenz beschrieben (Callender et al. 2011; Tseng et al. 2011).

Andere prognostische Faktoren, wie zum Beispiel das Alter des Patienten, das Geschlecht und Eigenschaften des Tumor bezüglich Tumordicke, Clark-Level, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen wurden in der Vergangenheit bereits beschrieben. So haben Männer eine geringere 5 Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit als Frauen (Balch et al. 1978; Prasad et al. 2002). Bezogen auf das Alter ist bei Patienten zwischen 10 und 60 Jahren die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 80-87%, für Patienten über 80 Jahren beträgt diese etwa 60%. (Balch et al. 2001).

Bezüglich des histologischen Wachstumsmusters weisen Melanome mit nodulärem Typus die schlechteste Prognose auf. Im Gegensatz zu Lentigo-maligna Melanomen und superfiziell spreitenden Melanomen haben sie ein deutlich erhöhtes Risiko zur Metastasierung und somit eine schlechtere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Eine erhöhte Mitoserate, vor allem bei jüngeren Patienten, eine erhöhte Breslow-Dicke, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und ulzerierende Melanome besitzen ebenfalls eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate (Paek et al. 2007).

Wichtig für die Prognose des Patienten ist eine frühzeitige Diagnosestellung und die komplette operative Entfernung in einem möglichst niedrigem Stadium (Leitlinie der DKG und DDG 2013)

## **2 Fragestellung der Studie**

Wie vorherige Studien gezeigt haben sind für die Prognose eines malignen Melanoms viele Faktoren wichtig. Diese umfassen sowohl patientenbezogene als auch tumorspezifische Kriterien. Dabei fokusierte die Mehrheit der bisherigen Untersuchungen Melanome im Rumpf und Extremitätenbereich (Balch et al. 1978; Balch, et al. 2001).

Für den Kopf-Hals-Bereich liegen weniger Untersuchungen vor. In der vorliegenden Arbeit sollen patienten-, tumor-, und therapiespezifische Faktoren bezüglich ihres Einflusses auf die Lymphknotenmetastierung sowie das Gesamtüberleben von Patienten mit einem malignen Melanom untersucht werden.

## **3 Materialien und Methoden**

### **3.1 Patienten und Therapie**

In die retrospektive Studie wurden 246 Patienten mit malignem Melanom im Kopf-Hals-Bereich eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 1998 und 2011 in den Kliniken für Dermatologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums in Regensburg behandelt wurden. Die erhobenen Informationen stammen aus der SAP® (Systemanalyse und Programmentwicklung) Datenbank der Universitätsklinik, den Patientenakten und der Datenbank des Regensburger Tumorregisters.

Die Studienkohorte wurde hinsichtlich ihrer Geschlechts- und Altersverteilung, bestimmter Tumorcharakteristika, der erfolgten Therapie sowie des Langzeitverlaufs ausgewertet. Folgende relevanten Tumordaten wurden analysiert:

- histologischer Subtyp (superfiziell spreitendes Melanom (SSM), noduläres Melanom (NM), Lentigo-maligna Melanom (LMM), Schleimhautmelanom(SM), Desmoplastisches Melanom(DM))
- TNM-Staging und Stadieneinteilung nach der AJCC 2009; pathologisches TNM -Stadium maßgebend
- Eventuell vorliegende Ulzerationen (die Ulzerationen wurde histopathologisch dokumentiert)
- Lokalisation des Primärtumors und der Lymph- bzw. Fernmetastasen
- Langzeitverlauf, Rezidiv und Sterbedatum

Das Patientenkollektiv umfasst 102 männliche und 144 weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 66.7 Jahren. Die Altersverteilung liegt zwischen 25 und 96 Jahren. Davon wurde bei 242 Patienten der Tumor lokal reseziert, in 29 Fällen wurde dazu eine alleinige Neck-Dissection durchgeführt. In weiteren 31 Fällen wurde zur lokalen Tumorresektion eine Neck-Dissection mit teilweise oder vollständiger Entfernung der Ohrspeicheldrüse (Parotidektomie) vorgenommen. Die Deckung des Primärdefekts erfolgte überwiegend durch Hauttransplantate oder lokale Lappenplastiken. In den meisten Fällen wurde die Rekonstruktion in einer Zweitoperation

durchgeführt, nachdem histopathologisch die Entfernung des Tumors im Gesunden gesichert war. Alle Patienten wurden vor der Operation einer Ganzkörpercomputertomographie und einer Sonographie des Halses unterzogen. In einigen Fällen wurden ebenfalls eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT) durchgeführt. Alle Patienten wurden leitliniengerecht in ein TNM-Stadium eingeteilt, wobei das pathologische TNM-Stadium für diese Studie entscheidend war. Falls dieses nicht vorlag, wurde die klinische TNM-Klassifikation übernommen.

Bei konkretem Verdacht auf zervikale Lymphknotenmetastasen wurde eine therapeutische Neck-Dissection durchgeführt. Bei Tumoren mit fortgeschrittener Tumordicke (Breslow) oder Tumorinvasion (Clark), bei denen keine verdächtigen Lymphknoten in der Bildgebung auffällig waren, wurde eine elektive Neck-Dissection durchgeführt. Der Eingriff erfolgte zumeist als selektive oder modifiziert-radikale Ausräumung der Lymphknoten. Eine radikale Neck-Dissection wurde nur bei zwei Patienten durchgeführt. Bei Patienten, bei denen der Tumor im Gesicht oder der vorderen Kopfhaut lokalisiert war, wurden die Lymphknoten der Level I-IV ausgeräumt. Bei sicherem Lymphknotenbefall wurde ebenfalls Level V einbezogen. Bei Tumoren der posterioren Skalp- und Halsregion erfolgte eine nuchale (postolaterale) Neck-Dissection.

Die Wächter-Lymphknoten-Biopsie wurde erst in den letzten Jahren eingeführt, so dass die Fallzahlen dieses Verfahrens zu gering waren und deshalb nicht in die Analyse mit einbezogen wurden.

27 von 235 Patienten erhielten eine adjuvante Strahlentherapie mit einer durchschnittlichen Dosis von 53.8 Gy ( Zwischen 30 Gy – 70 Gy). 48 von 233 Patienten mit einem Tumorstadium IIB oder höher wurden einer adjuvanten Interferontherapie mit 3x3IE pro Woche unterzogen.

Der Zeitraum der Nachsorge der Patienten war im Durchschnitt 4,5 Jahre (0,3-16,3 Jahre. Die Erfassung der Daten erfolgte vom Datum der histopathologischen Diagnose bis zum letzten bekannten Nachsorgetermin oder dem Tod des Patienten. Differenziert wurde zwischen unspezifischem Gesamtüberleben, tumorspezifischem Überleben und rezidivfreiem Überleben der Patienten.

### **3.2        *Statistische Auswertung***

Die Daten wurden mit SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences, IBM, Ehningen, Germany) für Windows analysiert. Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson untersucht ( $p < 0.05$ ). Bei Variablen mit zwei Ausprägung wurde der exakte Test nach Fischer angewandt ( $p < 0.05$ ). Mit der Kaplan-Meier Methode wurden univariate Berechnung und Überlebenskurven berechnet. Die Verteilung wurde mit dem Log-Rank Test verglichen. Anschließend wurden multivariate Berechnungen mit dem Cox- Hazard- Modell erstellt. Diese wurden ausgeführt um den prädiktiven Einfluss unterschiedlicher Variablen auf die Lymphknoten- oder Fernmetastasen zu ermitteln.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Tumorentitäten

Die häufigste maligne Entität in der vorliegenden Untersuchung war das Lentigo-maligna Melanom (n=115), gefolgt vom superfiziell spreitenden Melanom (n=63) und dem nodulären Melanom (n=52). Insgesamt teilen sich die Tumortypen in ihrer Häufigkeit wie folgt auf (s. Tabelle 12):

*Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Tumortypen*

Subtyp Melanom	Abkürzung	Häufigkeit	Prozent
Lentigo-maligna Melanom	LMM	115	46,70%
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	63	25,60%
Noduläres Melanom	NM	52	21,10%
Desmoplastisches Melanom	DM	8	3,30%
Schleimhautmelanom	SM	7	2,80%
Spitzoides malignes Melanom	SMM	1	0,40%
Gesamt		246	100,00%

### 4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Häufigkeit des malignen Melanoms war beim weiblichen Geschlecht höher (n=144) als beim männlichen Geschlecht (n= 102). Es zeigte sich bei jedem Subtyp des Melanoms eine erhöhte Anzahl beim weiblichen Geschlecht. Lediglich bei der Anzahl der Lentigo-maligna Melanome ergab sich ein ausgewogenes Ergebnis. (s. Tabelle 13)

Tabelle 13: Geschlechtsverteilung der Subtypen

Subtyp Melanom	Geschlecht		Gesamt
	männlich	weiblich	
Superfiziell spreitendes Melanom	26	37	63
Noduläres Melanom	16	36	52
Lentigo-maligna Melanom	57	58	115
Desmoplastisches Melanom	2	6	8
Schleimhautmelanom	1	6	7
Spitzoides malignes Melanom	0	1	1
Gesamt	102	144	246

Der Altersmedian des gesamten Kollektivs zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 66,7 Jahren, ohne wesentliche Unterschiede zwischen weiblichem und männlichem Geschlecht. (s. Tabelle 14)

Tabelle 14: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung; männlich/weiblich

Geschlecht	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
männlich	102	25	96	65,78	17,775
weiblich	144	29	95	67,28	13,033
Insgesamt	246	25	96	66,66	15,164

Tabelle 15: Altersverteilung der histologischen Subtypen des malignen Melanoms

Subtyp Melanom	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Superfiziell spreitendes Melanom	63	25	89	60,94	16,411
Noduläres Melanom	52	25	90	61,81	17,391
Lentigo-maligna Melanom	115	39	96	72,03	10,987
Desmoplastisches Melanom	8	66	89	76,88	7,586
Schleimhautmelanom	7	43	83	58,29	15,041
Spitzoides malignes Melanom	1	39	39	39,00	.
Insgesamt	246	25	96	66,66	15,164



### 4.3 Lokalisation

Alle 246 Tumoren stammen aus dem Kopf-Hals-Bereich, davon n=138 (56,1%) im Gesicht, n=46 (18,7%) auf der Kopfhaut, n=36 (14,6%) im Bereich des Ohres, n=19 (7,7%) am Hals und n=7 (2,8%) auf der Schleimhaut. (s. Abbildung 10)

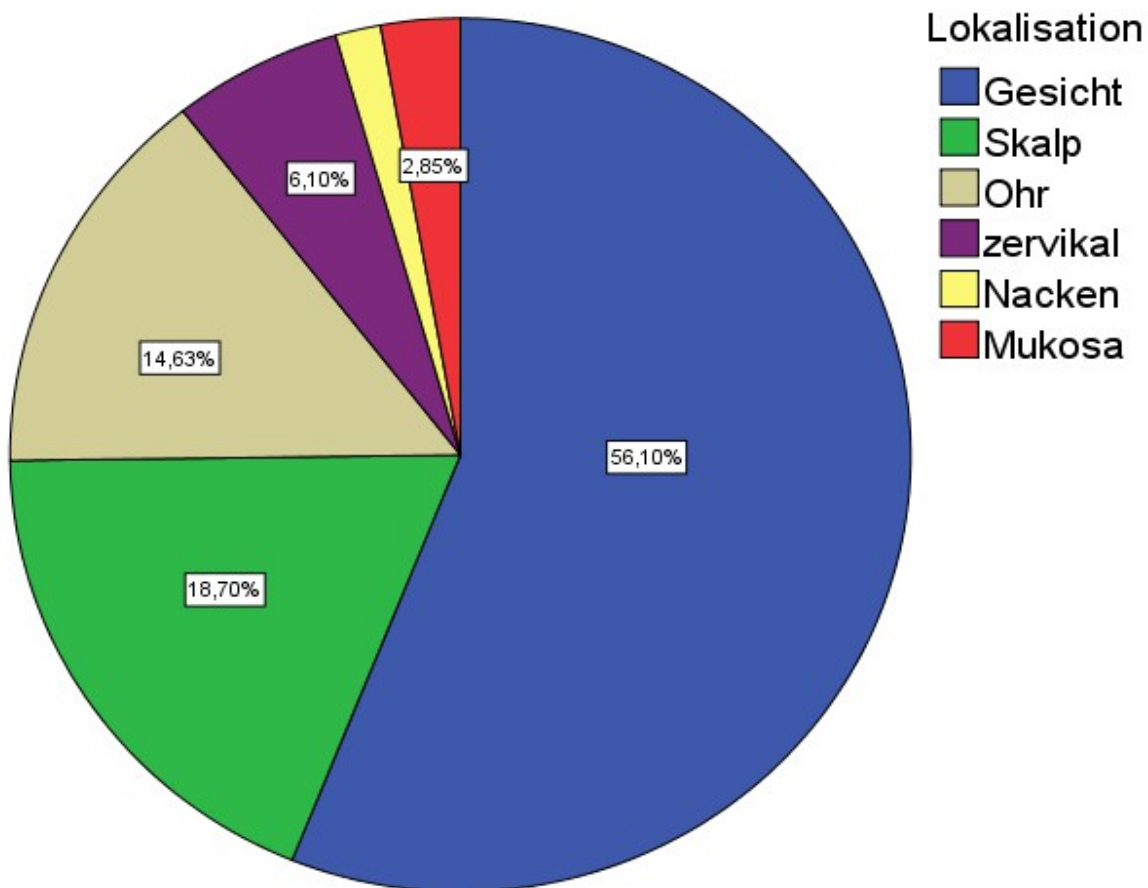


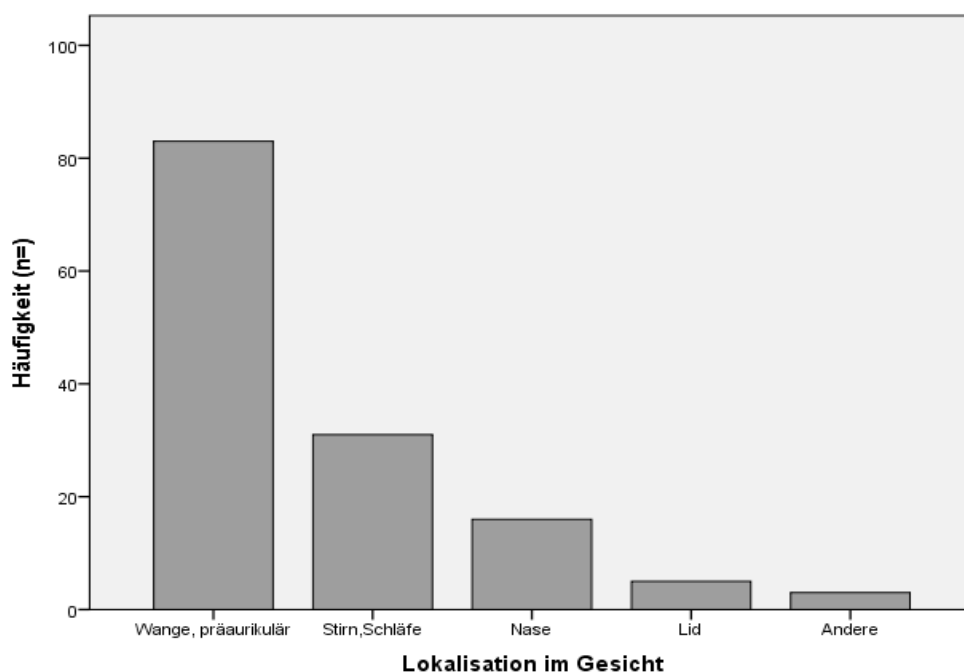
Abbildung 10: Lokalisation des malignen Melanoms

Das Lentigo-maligna Melanom, als häufigster Vertreter des malignen Melanoms, zeigte sich insbesondere im Bereich des Gesichts (n=96; 83,5%). Auf der restlichen Kopfhaut oder im Hals und Nackenbereich wurde überwiegend das superfiziell spreitende Melanom (n= 44; 69,8%) und das noduläre Melanom (n=34 ; 65,4%) diagnostiziert (s. Tabelle 16).

Tabelle 16: Histologischer Subtyp und Lokalisation des malignen Melanoms.

Subtyp Melanom	Lokalisation					Gesamt
	Gesicht	Skalp	Ohr	Hals	Mukosa	
Superfiziell spreitend	19 (30,2%)	19 (30,2%)	15 (23,8%)	10 (0,9%)	- -	63
Nodulär	18 (34,6%)	14 (26,9%)	13 (25,0%)	7 (13,5%)	- -	52
Lentigo-maligna	96(83,5%)	11 (9,6%)	7 (6,1%)	1 (0,9%)	- -	115
Desmoplastisch	5(62,5%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	- -	- -	8
Schleimhaut	- -	- -	- -	- -	7 (100%)	7
Spitzoid maligne	- -	- -	- -	1 (100%)	- -	1
Gesamt	138	46	36	19	7	246

Das Gesicht wurde in einem weiteren Schritt in 4 Bereiche unterteilt. Von den 138 vorgefundenen Melanomen im Gesichtsbereich waren im Detail 60,1% (n=83) im Bereich der Wangen, 22,5% (n=31) im Bereich der Stirn oder Schläfe, 11,6% (n=16) auf der Nase, 3,6% (n=5) auf dem Lid und 2,2% (n=3) außerhalb dieser Bereiche im Gesicht lokalisiert (s. Abbildung 11)

Abbildung 11: Verteilung im Gesichtsbereich ( $p < 0.001$ )

#### 4.4 Staging Parameter

Die Staging-Parameter sind wie folgt in Tabelle 17 zusammengefasst:

*Tabelle 17: Staging Parameter aller Patientendaten*

Parameter	Häufigkeit
T-Klassifikation (n=244)	
TiS	7(2,9%)
T1 (<1,0mm)	137(56,1)
T2 (1,0-2,0mm)	29(11,9%)
T3 (2,0-4,0mm)	35(14,3%)
T4 (>4,0mm)	36(14,8)%
N-Klassifikation (n=238)	
N0	193(81,1%)
N1	12(5,0%)
N2	17(7,1%)
N3	16(6,7%)
M-Klassifikation (n=237)	
M0	213(89,9%)
M1	24(10,1%)
Clark-Level (n=223)	
I	11(4,9%)
II	93(41,7%)
III	40(17,9%)
IV	56(25,1%)
V	23(10,3%)
Ulzerationen	
Nein	193(80,4%)
Ja	47(19,6%)
Tumorgroße oberflächlich	
<2cm	129(67,2%)
2-4cm	54(28,1%)
>4cm	9(4,7%)

#### 4.4.1 TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung erfolgte entsprechend der TNM-Klassifikation für maligne Melanome der UICC (2002) nach Abschluss der chirurgischen Therapie und nach histopathologischer Begutachtung der Melanome. Ausschlaggebend war dabei das histopathologische Stadium.

##### 4.4.1.1 Tumordicke (T-Stadium)

Aus insgesamt 244 Fällen wurden 173 (70,9%) als Melanoma in situ, T1- (<1,0mm) oder T2- (1,0-2,0mm) Melanome klassifiziert. Die restlichen 71 wurden als T3- (2,0-4,0mm) beziehungsweise T4- (>4,0mm) Melanome diagnostiziert (s. Tabelle 17).

Die Tumordicke zeigte sich mit dem histologischen Subtyp des Melanoms assoziiert. So wurden die Lentigo-maligna Melanome in 95,6% der Fälle als Tis-T2 klassifiziert (s. Tabelle 18). Beim superfiziell spreitenden Melanom überwogen ebenfalls die T-Stadien Tis-T2 (81,0%). Das noduläre Melanom dagegen wurde zum Zeitpunkt des Stagings überwiegend den Stadien T3-T4 zugeordnet (80,8%), ebenso wie das desmoplastische Melanom (87,5%) und das Schleimhautmelanom (71,4%).

*Tabelle 18: T-Stadium der unterschiedlichen Subtypen*

Subtyp Melanom	Tumordicke					Gesamt
	Tis	T1 (<1mm)	T2 (1-2mm)	T3 (2-4mm)	T4 (>4mm)	
Superfiziell spreitend	2	39	10	7	5	63
Nodulär	0	2	8	20	22	52
Lentigo-maligna	4	94	10	5	0	113
Desmoplastisches	0	1	0	1	6	8
Schleimhaut	1	1	0	2	3	7
Spitzoid maligne	0	0	1	0	0	1
Gesamt	7	137	29	35	36	244

#### 4.4.1.2 Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium)

Zur Bestimmung des Lymphknotenstatus wurden 238 Patientendaten betrachtet. Dabei wurde insgesamt bei 45 Patienten (18,9%) eine Lymphknotenmetastase diagnostiziert. Im Einzelnen wurden 12 Fälle (5,0%) als N1-, 17 Fälle (7,1%) als N2-, 16 Fälle (6,7%) als N3 klassifiziert.

Abbildung 12 zeigt den Bezug der Lymphknotenmetastasierung zum histologischen Subtyp. So wiesen 52,9% ( $p < 0,001$ ) der nodulären Melanome Lymphknotenmetastasen auf. Im Gegensatz dazu zeigte kein einziges Lentigo-maligna Melanom Lymphknotenmetastasierung. Das spitzoide maligne Melanom wurde ausgeschlossen bei der Bewertung, da es nur ein Fall war.

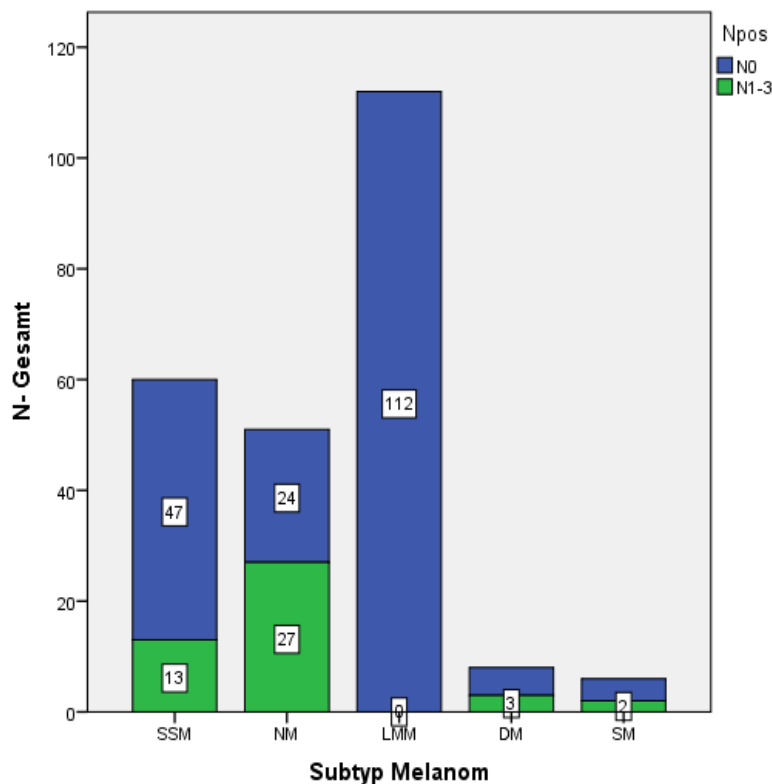


Abbildung 12 : Histologische Subtypen und ihre Lymphknotenmetastasierung ;SSM=Superfiziell spreitendes Melanom, NM=Noduläres Melanom, LMM= Lentigo maligna Melanom, DM=Desmoplastisches Melanom, SM=Schleimhautmelanom ( $p < 0,001$ )

## Ergebnisse

Die Lokalisation des Primärtumors spielte ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Lymphknotenmetastasierung (s. Abbildung 13). So waren Melanome die im Gesichtsbereich auftreten nur zu 8,3% ( $p < 0,001$ ) mit Lymphknotenmetastasen assoziiert. Im Vergleich dazu gingen die in den anderen Bereichen wie der Kopfhaut, dem Ohr oder am Hals vorgefundene Melanome durchschnittlich zu 32,1% ( $p < 0,001$ ) mit Lymphknotenmetastasen einher. Die höchste Wahrscheinlichkeit lag bei Melanomen im Halsbereich vor (39%;  $p < 0,001$ ).

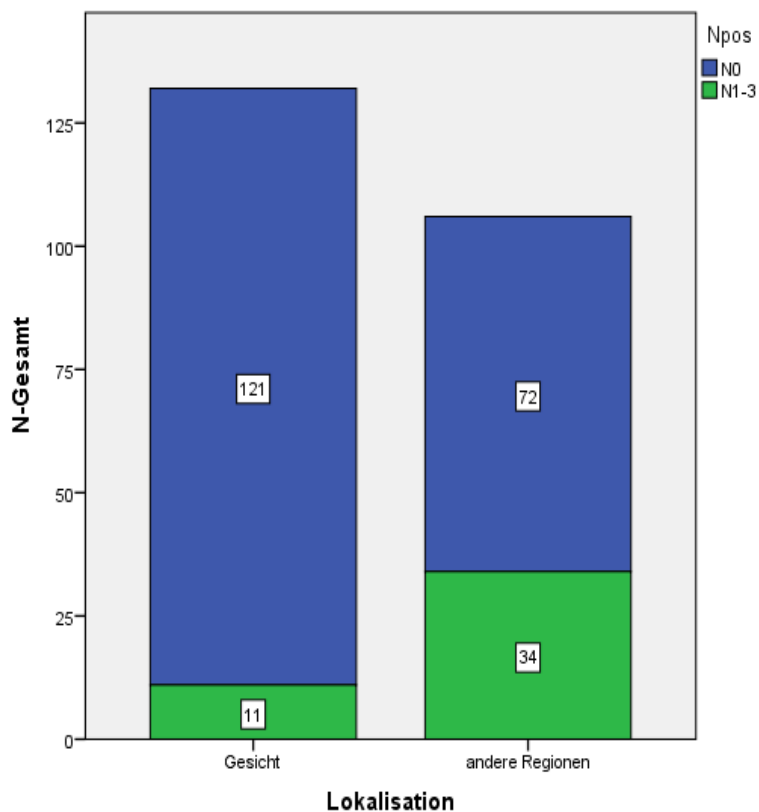


Abbildung 13: Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors ( $p < 0,001$ )

Tabelle 19 zeigt die Level der Lymphknotenmetastasierung im Bezug zur Lokalisation des Primärtumors. Primärtumoren die im Gesichtsbereich auftraten metastasierten hauptsächlich ipsilateral in die Level I-IV. Die Melanome der Kopfhaut metastasierten in die Level I-V, in die Ohrspeicheldrüse und in die Nackenregion. Die Nackenregion war dann befallen, wenn der Primärtumor auf der hinteren Kopfhaut oder am Nacken selbst lokalisiert war. Umgekehrt zeigte sich Level I bei dieser Tumorlokalisation nie befallen. Melanome im Bereich des Ohren metastasierten hauptsächlich in die Halslymphknoten-Level II-IV.

Tabelle 19: Lymphknotenausbreitung im Bezug zur Lokalisation des Primärtumors.

Lokalisation des Primärtumors	Lokalisation der Lymphknotenausbreitung				
	I	II-IV	V	Ohrspeicheldrüse	Nackenbereich
Gesichtsbereich	3	6	0	1	0
Kopfhaut	2	10	5	3	0
Ohr	1	12	1	0	0
Hals-Nacken	0	6	1	0	1
Schleimhaut	1	2	0	0	0

Auch die Tumordicke war ein wichtiger Faktor für die Lymphknotenmetastasierung. So metastasierten Melanome der Stadien T3 und T4 mit 51,5% ( $p < 0,001$ ) deutlich öfter als Melanome in T1S-T2-Stadien (6,4%;  $p < 0,001$ ). Andere Faktoren die mit einer erhöhten Lymphknotenmetastasierung einhergingen waren hohe Clark-Level (Level IV/V zu 46,1%, Level I-III zu 3,5%;  $p < 0,001$ ), das Vorhandensein von Ulzerationen (Positiv 53,3%, Negativ 10,6%;  $p < 0,001$ ) und das Alter ( $< 70$  Jahren 24,4%,  $> 70$  Jahren 12,6%;  $p < 0,001$ ) (s. Abbildungen 14-17).

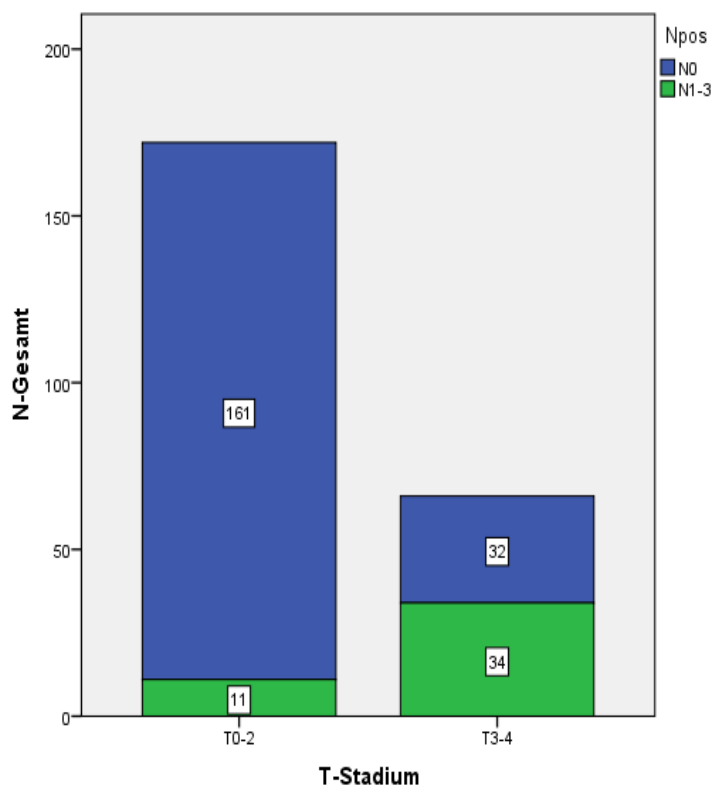


Abbildung 14: Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit des T-Stadiums ( $p < 0,001$ )

## Ergebnisse

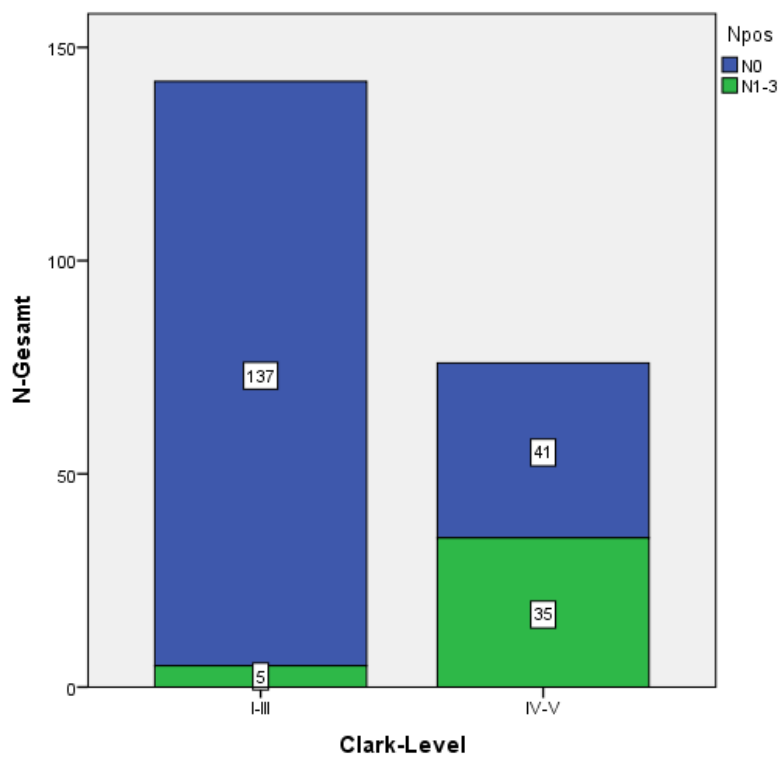


Abbildung 15: Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit des Clark-Levels ( $p < 0.001$ )

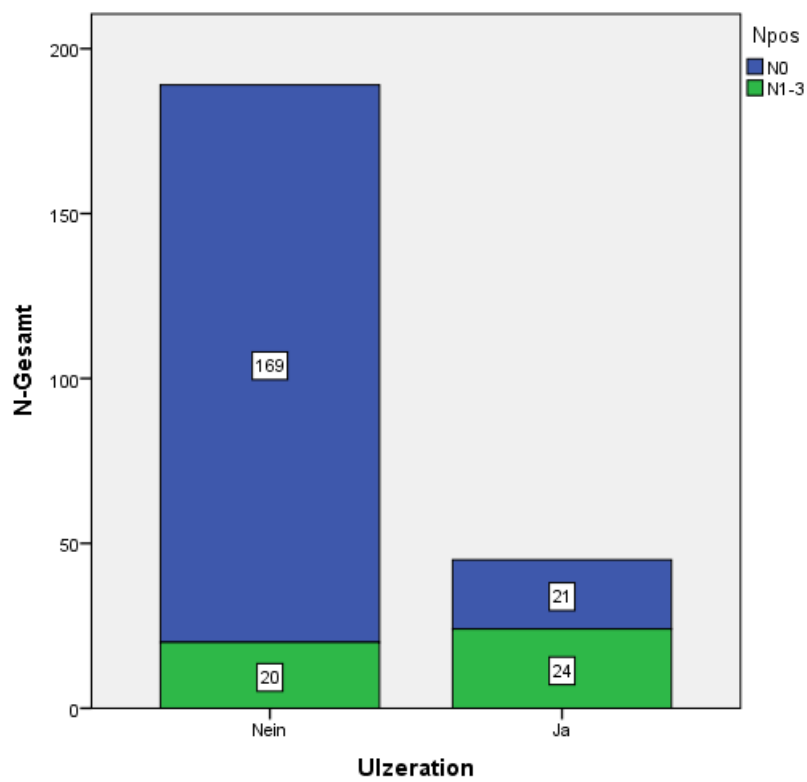


Abbildung 16: Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit der Ulzeration ( $p < 0.001$ )



## Ergebnisse

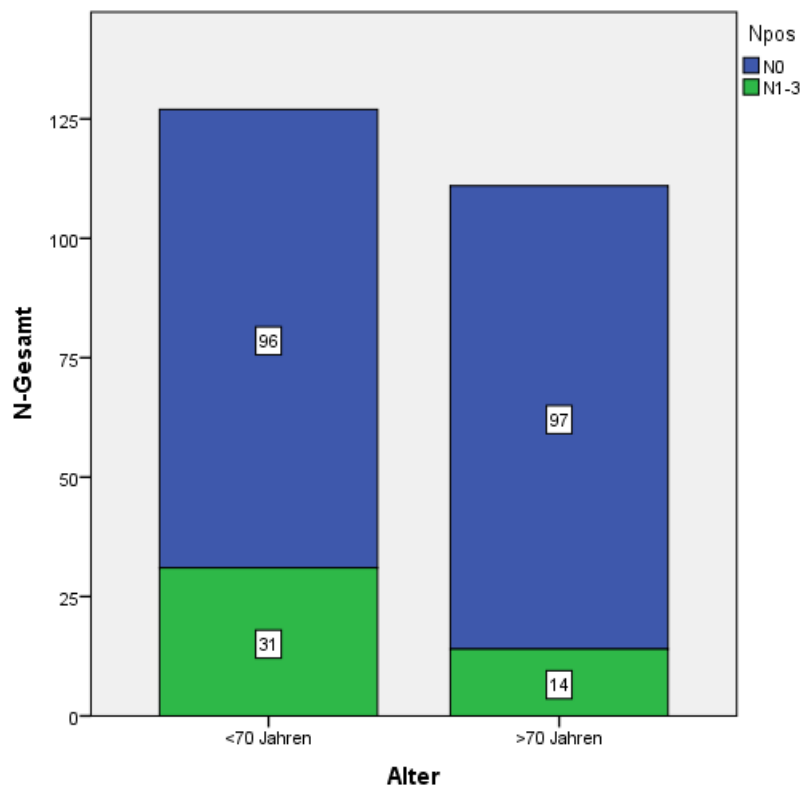


Abbildung 17: Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit des Alters ( $p > 0.001$ )

Eine durchgeführte logistische Regressionsanalyse für das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen demonstrierte, dass ein hohes Clark-Level, Ulzerationen des Primärtumors sowie ein junges Alter des Patienten die stärksten Einflussfaktoren für eine Lymphknotenmetastasierung waren (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Logistische Regressionsanalyse für das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen.

Variable	Code	Univariate/p-Value	Multivariate/p-Value	Odds ratio (95% CI)
Alter	>70 vs. <70	0,03	0,035	3,06
Geschlecht	Männl. vs. weibl.	0,07	0,989	1,01
Seite	Gesicht vs. nicht-Gesicht	<0,001	0,123	2,18
Subtyp	Nicht-nödulär vs. nödulär	<0,001	0,295	1,79
T-Stadium	1-2 vs. 3-4	<0,001	0,140	2,66
Clark-Level	I-III vs. IV-V	<0,001	0,031	4,83
Ulzerationen	Nein vs. Ja	<0,001	0,037	3,13

#### 4.4.1.3 Fernmetastasen (M-Stadium)

Wie der Tabelle 17 zu entnehmen, wurden zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors in 24 von 237 (10,1%) Fällen Fernmetastasen gefunden. Hauptsächlich wurden sie bei nodulären Melanomen (24,5%;  $p<0,001$ ), und Schleimhautmelanomen (33,3%;  $p<0,001$ ) diagnostiziert. In nur 10% ( $p<0,001$ ) der Fälle wurden bei einem superfiziell spreitenden Melanom Fernmetastasen beobachtet. Bei Lentigo-maligna Melanomen waren es sogar nur 2,6% ( $p<0,001$ ).

Primärtumoren im Bereich des Gesichts wiesen zu 4,6% ( $p=0,005$ ) Fernmetastasen auf. Auf der Kopfhaut war eine deutlich erhöhte Tendenz zur Fernmetastasierung vorzufinden (21,7%;  $p=0,005$ ). Ein weiteres Kriterium zur Fernmetastasierung war die Tumordicke. So breiteten sich 26,1% ( $p<0,001$ ) aller T3-T4 Tumore in die Organe aus. Bei T1S-T2 hingegen nur 4% ( $p<0,001$ ). Zeigte der Primärtumor ein Clark Level IV-V auf, so waren in 24% ( $p<0,001$ ) der Fälle Fernmetastasen vorzufinden. Maligne Melanome mit einer Ulzeration gingen sogar in 28,9% ( $p<0,001$ ) der Fälle mit einer Fernmetastasierung einher (s. Tabelle 21)

Tabelle 21: Anzahl der Fernmetastasen im Bezug auf T-Stadium, Clark-Level und Ulzerationen

Kriterien	Fernmetastasen		Gesamtzahl
	M0	M positiv	
T-Stadium			
Tis-T2	165 (96 %)	7 (4%)	172
T3-T4	48 (74%)	17 (26%)	65
Clark Level			
I-III	139 (98%)	3 (2%)	142
IV-V	57 (76%)	18 (24%)	75
Ulzerationen			
Nein	178 (94%)	11 (6%)	189
Ja	32 (71%)	13 (29%)	45

In einer weiteren logistischen Regressionsanalyse wurde das Clark-Level als stärkster Faktor für das Vorhandensein von Fernmetastasen ermittelt (Odds Ratio 7,1; s. Tabelle 22).

Am häufigsten (n=20) war die Lunge befallen. Es lagen 12 Hirnmetastasen, 11 Lebermetastasen und 6 Knochenmetastasen vor.

Tabelle 22: Logistische Regressionsanalyse für das Vorhandensein von Fernmetastasen.

Variable	Code	Univariate/p-Value	Multivariate/p-Value	Odds ratio (95% CI)
Alter	>70 vs. <70	0,244	0,407	1,59
Geschlecht	Männl. vs. weibl.	0,477	0,603	0,75
Seite	Gesicht vs. nicht-Gesicht	<0,001	0,232	2,06
Subtyp	Nicht-nödulär vs. nodulär	<0,001	0,636	1,35
T-Stadium	1-2 vs. 3-4	<0,001	0,834	1,16
Clark-Level	I-III vs. IV-V	<0,001	0,021	7,14
Ulzerationen	Nein vs. Ja	<0,001	0,378	1,70

#### 4.4.2 Gesamtstadium

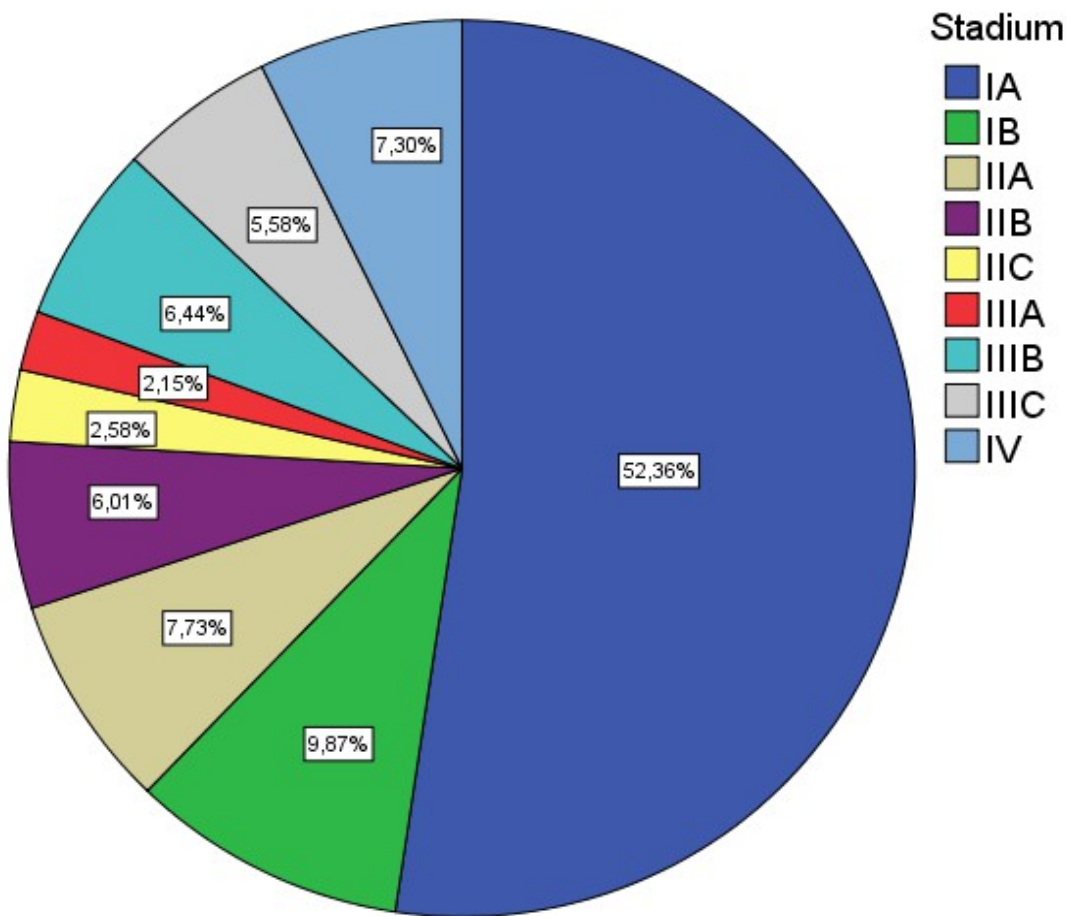


Abbildung 18: Verteilung der Stadien nach der AJCC 2009

Von 240 Patienten befanden sich 7 (2,8%) im Stadium 0. 145 (58,9%) Patienten befanden sich im Stadium I, 38 (15,4%) Patienten im Stadium II, 33 (13,4%) Patienten im Stadium III und 17 (6,9%) Patienten im Stadium IV ( s. Abbildung 14).

Betrachtet man die Stadien im Zusammenhang mit dem histologischen Subtyp, so fällt auf, dass Lentigo-maligna Melanome in 97,3% der Fälle in niedrigen Stadien (I-II) diagnostiziert wurden, während bei nodulären Melanome 52,9% der Patienten in einem fortgeschrittenem Stadium (III-IV) auffällig wurden (s. Tabelle 23).

Tabelle 23: Abhängigkeit des Tumorstadiums vom histologischen Subtypen des Melanoms.

Subtyp Melanom	Stadium		Gesamt
	0, I, II	III,IV	
Superfiziell spreitendes Melanom	47	14	61
Noduläres Melanom	24	27	51
Lentigo-maligna Melanom	110	3	113
Desmoplastisches Melanom	5	3	8
Schleimhautmelanom	3	3	6
Spitzoides malignes Melanom	1	0	1
Gesamt	190	50	240

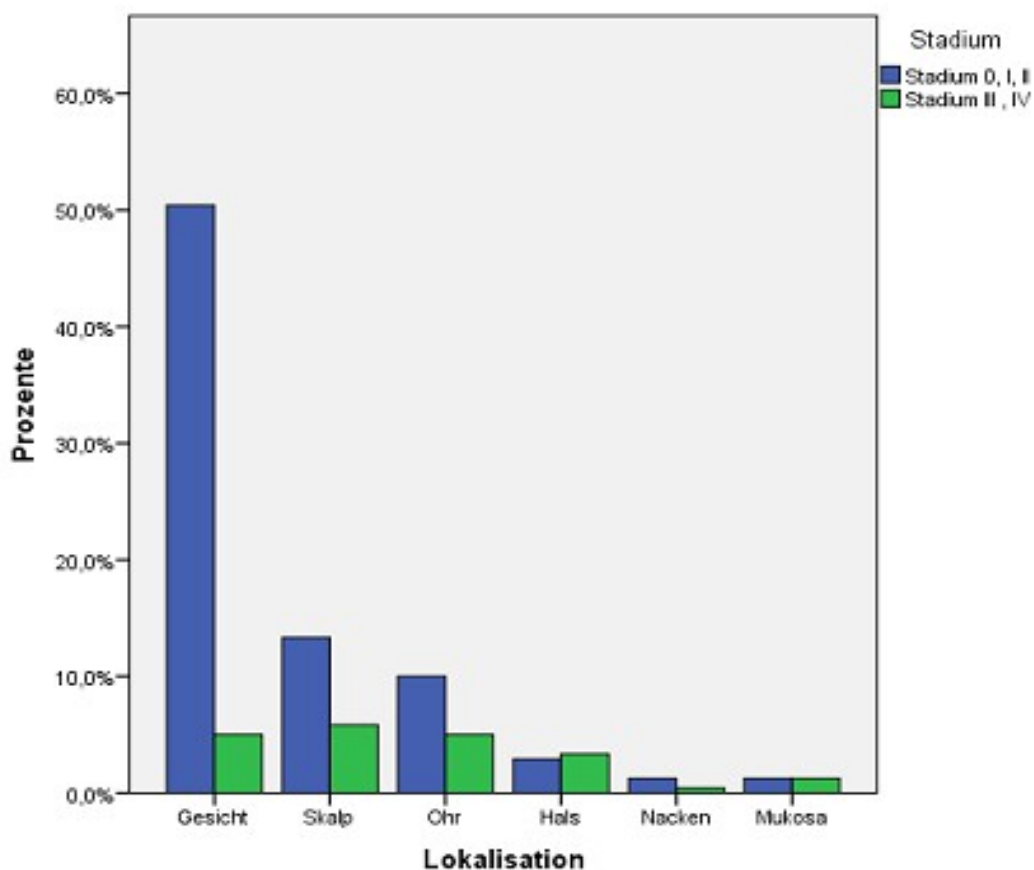


Abbildung 19: Abhängigkeit des Tumorstadiums von der Lokalisation des Primärtumors

Während Tumoren des Gesichtsbereich zu 91% den niedrigen Tumorstadien (I-II) zuzuordnen waren, fanden sich Tumoren der Kopfhaut zu 30,4% und des Halses zu 47,4% mit einem fortgeschritteneren Stadium (III-IV) assoziiert. Die Hälfte aller Schleimhautmelanome wurden in den Stadien III-IV diagnostiziert ( s. Abbildung 19).

## 4.5 Therapie

### 4.5.1 Chirurgische Therapie

Von insgesamt 245 aufgenommenen Patienten wurden 242 chirurgisch behandelt. Die restlichen drei Patienten hatten einen inoperablen Tumor und wurden palliativ behandelt. Bei 73,9% der Patienten wurde der Tumor lokal reseziert. 24,9% der Patienten erhielten neben der lokalen Tumoresektion eine Neck-Dissection mit (12,7%) oder ohne (11,8%) Parotidektomie (s. Tabelle 24).

*Tabelle 24: Beschreibung der chirurgischen Eingriffe*

Chirurgischer Eingriff	Häufigkeit
Keine Tumoresektion	3 (1,2%)
Lokale Tumoresektion	181 (73,9%)
Lokal Tumoresektion mit Parotidektomie	1 (0,4%)
Lokale Tumoresektion + Neck-Dissection	29 (11,8%)
Lokale Tumoresektion + Parotidektomie + Neck-Dissection	31 (12,7%)
Gesamt	245

Die Verteilung der chirurgischen Therapie auf den histologischen Subtyp und die Lokalisation des Melanoms ist anhand folgender Tabellen abzulesen:

*Tabelle 25: Ausmaß des chirurgischen Eingriffs unterschiedlicher histologischer Subtypen des Primärtumors. (SMM=Superfiziell spreitendes Melanom, NM=noduläres Melanom, LMM=Lentigo-maligna Melanom, DM=desmoplastisches Melanom, SM=Schleimhautmelanom, SMM=spitzoid malignes Melanom)*

Subtyp	Ausmaß des chirurgischen Eingriffs					Gesamt
	Keine Tumor-resektion	Lokale Tumor-resektion	Lokal + Parotidektomie	Lokal + Neck-Dissection	Lokal + Parotidektomie + Neck-Dissection	
SMM	0	48	0	6	9	63
NM	0	17	1	15	18	51
LMM	1	112	0	2	0	115
DM	0	3	0	1	4	8
SM	2	1	0	4	0	7
SMM	0	0	0	1	0	1
Gesamt	3	181	1	29	31	245

*Tabelle 26: Ausmaß des chirurgischen Eingriffs im Bezug zur Lokalisation des Primärtumors.*

Lokalisation	Ausmaß des chirurgischen Eingriffs					Gesamt
	Keine Tumor-resektion	Lokale Tumor-resektion	Lokal + Parotidektomie	Lokal + Neck-Dissection	Lokal + Parotidektomie + Neck-Dissection	
Gesicht	1	121	0	9	6	137
Skalp	0	32	1	7	6	46
Ohr	0	18	0	3	15	36
Hals	0	6	0	5	4	15
Nacken	0	3	0	1	0	4
Mukosa	2	1	0	4	0	7
Gesamt	3	181	1	29	31	245

### 4.5.2 Lymphknotenausräumung

Wie der Tabelle 24 zu entnehmen, wurde bei 60 von 245 (24,5%) Patienten eine Lymphknotenausräumung durchgeführt, teilweise verbunden mit einer Parotidektomie. Die Neck-Dissection erfolgte in einem Fall radikal, in einem weiteren Fall modifiziert-radikal. Alle anderen Eingriffe wurden als selektive Lymphknotenausräumung durchgeführt. Im Stadium I und II erhielten 11,9% der Patienten eine Neck-Dissection, im Stadium III und IV waren dies 79,5%.

Auch im Altersvergleich war zu beobachten, dass bei Patienten unter 70 Jahren in 35,4% eine Neck-Dissection durchgeführt wurde, hingegen bei Patienten über 70 Jahren nur in 13,2% der Fälle.

Ein weiterer ausschlaggebender Punkt war die Lokalisation des Primärtumors (s. Tabelle 26). So gingen insbesondere Melanome im Hals- und Ohrbereich sowie Melanome der Schleimhaut in über 50% der Fälle mit einer Neck-Dissection einher.

### 4.5.3 Resektionsstatus und Sicherheitsabstand

Bei 239 von 242 chirurgisch behandelten Patienten wurde der Resektionsstatus erfasst. Insgesamt wurden 235 von 239 (98,3%) Melanome ohne mikroskopischen Residualtumor „in sano“ reseziert. (s. Tabelle 27).

*Tabelle 27: Residualtumor nach Stadium des Primärtumors*

Residualtumor	Stadium nach AJCC		Gesamt
	0-II	III-IV	
R0	189	46	235
R1	1	1	2
R2	0	2	2
Gesamt	190	49	239

In der Gruppe der R0-Resektionen wurden 80 Tumore mit einem Sicherheitsabstand von 1cm und weniger, 101 Tumoren mit einem Sicherheitsabstand von 1-2cm und 31 Tumore mit einem



Sicherheitsabstand von mehr als 2cm reseziert,

#### 4.5.4 Strahlen- und Interferontherapie

##### 4.5.4.1 Strahlentherapie

27 von 235 Patienten erhielten eine adjuvante Strahlentherapie mit einer durchschnittlichen Dosis von 53.8 Gy (30 Gy – 70 Gy). Dabei handelte es sich um Patienten mit Residualtumor, desmoplastischem, nodulärem Melanom oder fortgeschrittenen Lymphknotenmetastasen. Während Patienten mit niedrigem Tumorstadium (0-II) nur in 4,2% der Fälle eine Radiatio erhielten, wurden Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium in 40,4% der Fälle strahlentherapiert (s. Tabelle 28). Zwei der drei Patienten ohne chirurgische Intervention erhielten eine primäre Strahlentherapie. In einem Fall handelte es sich um ein inoperables malignes Melanom der Schleimhaut, bei dem jegliche Form einer Therapie vom Patienten verweigert wurde.

*Tabelle 28: Strahlentherapie bei niedrigem und hohem Stadium des Primärtumors*

Stadium	Strahlentherapie		Gesamt
	Ja	Nein	
0-II	179	8	187
III-IV	28	19	47
Gesamt	207	27	232

##### 4.5.4.2 Interferontherapie

20,6% (48 aus 233) der Patienten mit einem malignen Melanom wurden einer adjuvanten Niedrigdosisinterferontherapie mit 3x3Mio. IE pro Woche unterzogen. Von ihnen erhielten 37,5% (n=18) zudem eine Radiatio. 60,4% (n=29) der Patienten die eine Interferontherapie erhielten wiesen ein noduläres Melanom auf.

## 4.6 Überleben und Prognose

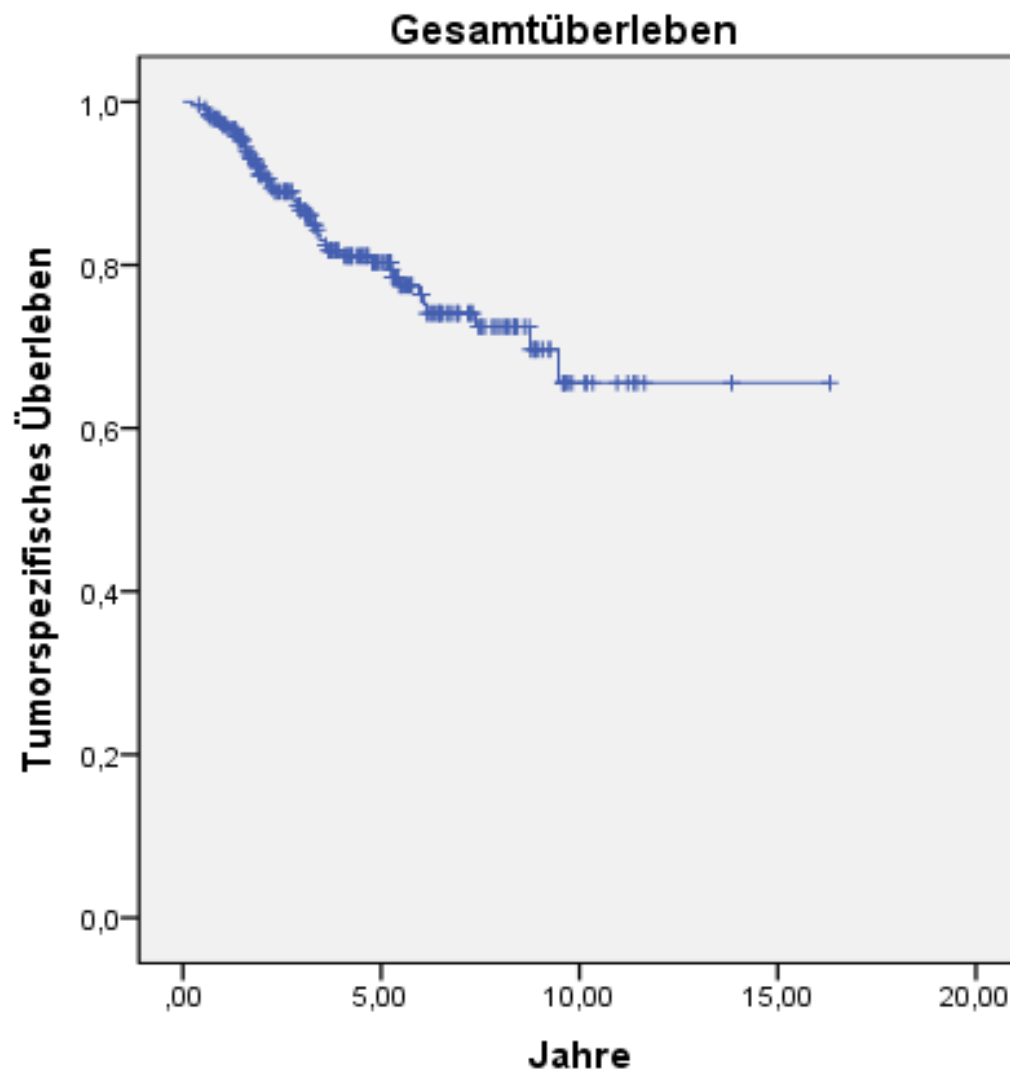


Abbildung 20: Tumorspezifisches Gesamtüberleben aller untersuchten Melanome

Der Beobachtungszeitraum aller Patienten lag im Durchschnitt bei 4,5 Jahren mit einer Verteilung von 0,3 Jahren bis 16,3 Jahren. Von den 246 Patienten konnten 73 (29,6%) als verstorben dokumentiert werden, davon insgesamt 47 (19,1%) bedingt durch den Tumor.

Die rezidivfreie 5- und 10-Jahres-Überlebensrate aller Tumore war bei 77,9% und 72,7%. Das Gesamtüberleben aller Patienten lag nach 5 Jahren bei 71,1% und nach 10 Jahren bei 48,8%. Die tumorspezifische Überlebensrate lag nach 5 Jahren bei 80,3% und nach 10 Jahren bei 65,5% (s. Abbildung 20).

#### 4.6.1 Rezidive

Insgesamt traten bei 46 (18,7%) Patienten Rezidive der Tumoren auf. Im Detail hatten 16 (6,8%) Patienten ein lokales Rezidiv, weitere 16 (6,8%) Patienten ein Fernrezidiv und insgesamt 14 (6,0%) Patienten hatten sowohl ein Lokal- als auch Fernrezidiv. Die höchste Rate an Lokal- und Fernrezidiven wiesen die Schleimhautmelanome (42,3%) auf, gefolgt vom nodulären Melanom (42,3%) und dem desmoplastischen Melanom (37,5%). Im Vergleich dazu lieferte die Auswertung der Lentigo-maligna Melanome nur 6 (5,2%) Rezidive. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation des Auftretens von Rezidiven im Bezug auf die Tumordicke und das Gesamtstadium. So traten in 32,2% der Fälle mit einem Primärtumor der T-Stadien 3-4 ein Rezidiv auf. In den niedrigen T-Stadien (TiS-T2) waren es nur 10,4% ( $p<0.001$ ). Waren die Primärtumoren einem hohen Gesamtstadium (III-IV) zugehörig so rezidierten sie in 33 von 50 (66%) Fällen, in den niedrigen Stadien nur in 11 von 178 Fällen (6,1%,  $p<0.001$ ) (s. Tabelle 29).

Tabelle 29: Einteilung der Lokal- und Fernrezidive nach T-Stadium und Gesamtstadium.

Stadieneinteilung	Rezidivform				Gesamt
	Kein Rezidiv	Lokalrezidiv	Lokal und Fernrezidiv	Fernrezidiv	
T-Stadium					
TiS-T2	145 (89,5%)	6 (3,7%)	4 (2,5%)	7 (4,3%)	162
T3-T4	41 (58,6%)	10 (14,3%)	10 (14,3%)	9 (12,9%)	70
Gesamtstadium					
0-II	167 (93,8%)	6 (3,4%)	2 (1,1%)	3 (1,7%)	178
III-IV	17 (34%)	10 (20%)	11 (22%)	12 (24%)	50

Die tumorspezifische Überlebensrate im Falle eines Rezidivs lag nach 5 Jahren bei 44,3% ( $p<0,001$ ) und nach 10 Jahren bei 22,9% ( $p<0,001$ ) (s. Abbildung 21).

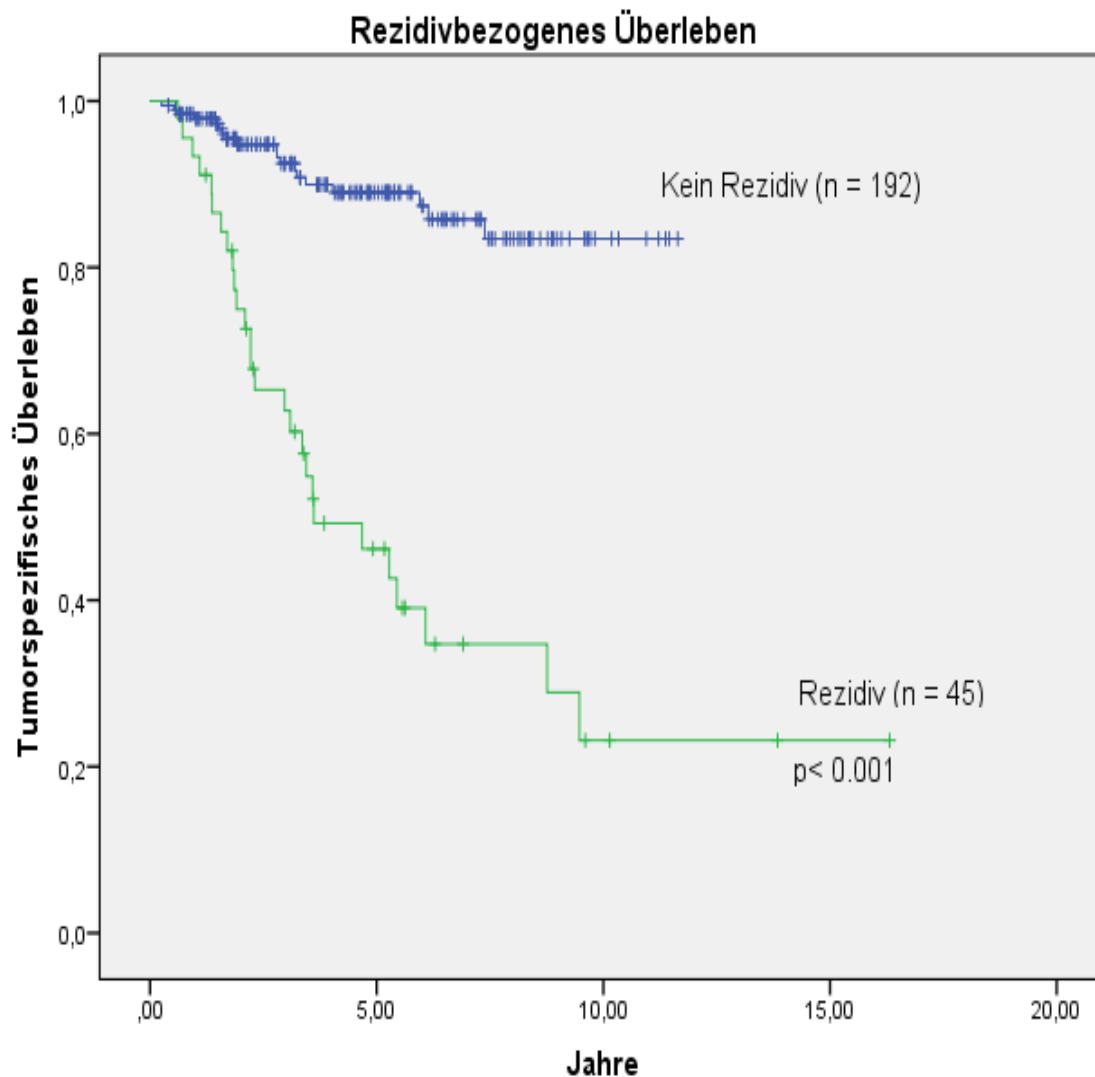


Abbildung 21: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach Rezidiv/Kein Rezidiv

#### 4.6.2 Tumorspezifisches Gesamtüberleben

Das tumorspezifische Gesamtüberleben wurde anhand vieler unterschiedlicher Faktoren analysiert. Betrachtet man die einzelnen histologischen Subtypen, so erkennt man deutliche Unterschiede in ihrer Überlebensprognose. Die niedrigste 5-Jahres-Überlebensrate wurde für das Schleimhautmelanom mit 53,6% ( $p < 0,001$ ) dokumentiert. Das desmoplastische Melanom und das noduläre Melanom hatten mit 58,3% bzw. 62,3% ( $p < 0,001$ ) ebenfalls eine niedrige 5-Jahres-Überlebensrate. Im Gegensatz zu diesen Entitäten, wiesen superfiziell spreitende Melanome und

Lentigo-maligna Melanome mit 80,2% bzw. 96,2 (p<0,001) deutlich höhere 5-Jahres-Überlebensraten auf (s. Abbildung 22).

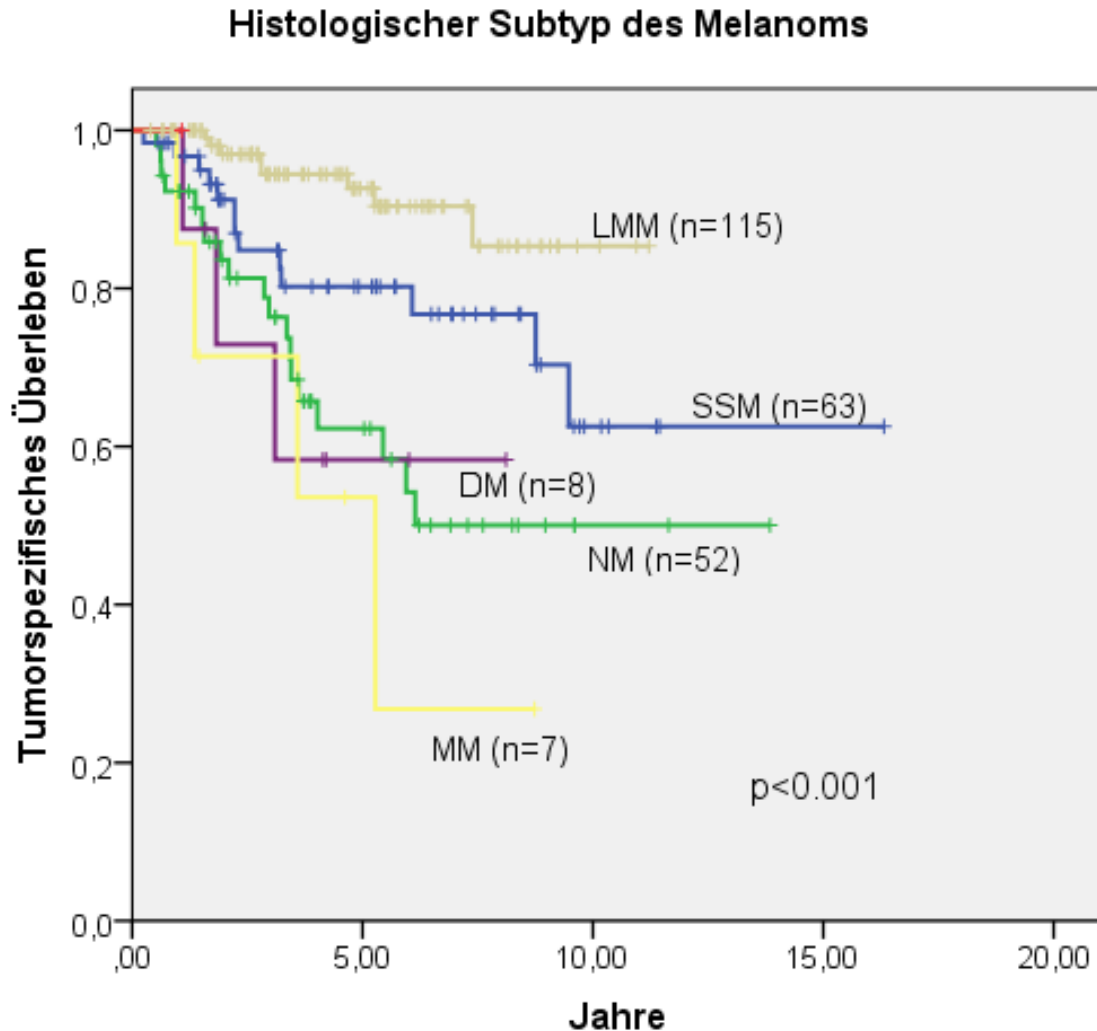


Abbildung 22: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach histologischem Subtyp; SSM=Superfiziell spreitendes Melanom, NM= Noduläres Melanom, LMM= Lentigo maligna Melanom, DM= Desmoplastisches Melanom, SM=Schleimhautmelanom

Ein weiterer wichtiger Parameter, der das tumorspezifische Überleben beeinflusste, war das T-Stadium. Im T1-Stadium verstarben 7,9% der Patienten, im T2-Stadium bereits 20%. Die tumorbedingte Sterberate im T3- und T4-Stadium lag bei 37,1% bzw. 47,2% (s. Abbildung 23). So fand sich für T1- und T2-Melanome eine durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von über 90% (p<0,001), wohingegen Tumoren des T3- und T4-Stadiums ein 5-Jahres-Überlebensrate von unter

50% ( $p < 0,001$ ) aufwiesen (s. Abbildung 23).

Ein signifikant wichtiger Parameter war das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. Von 193 Patienten mit einem N0 Status verstarben nur 6,7% wegen des Tumors. Bereits im N1-Stadium lag die Sterberate schon bei 50%. In den Stadien N2 und N3 verstarben durchschnittlich 69,7% der betroffenen Patienten.

Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen lag bei 94,1% ( $p < 0,001$ ) sank im N1-Status auf 45,7% ( $p < 0,001$ ). Die Stadien N2 und N3 lagen bei 34% bzw. 33,6% ( $p < 0,001$ ; s. Abb. 24).

In der multivariaten Überlebensanalyse (s. Tabelle 30) erwies sich die Lymphknotenmetastasierung als stärkster negativer Prädiktor für das Überleben des Patienten.

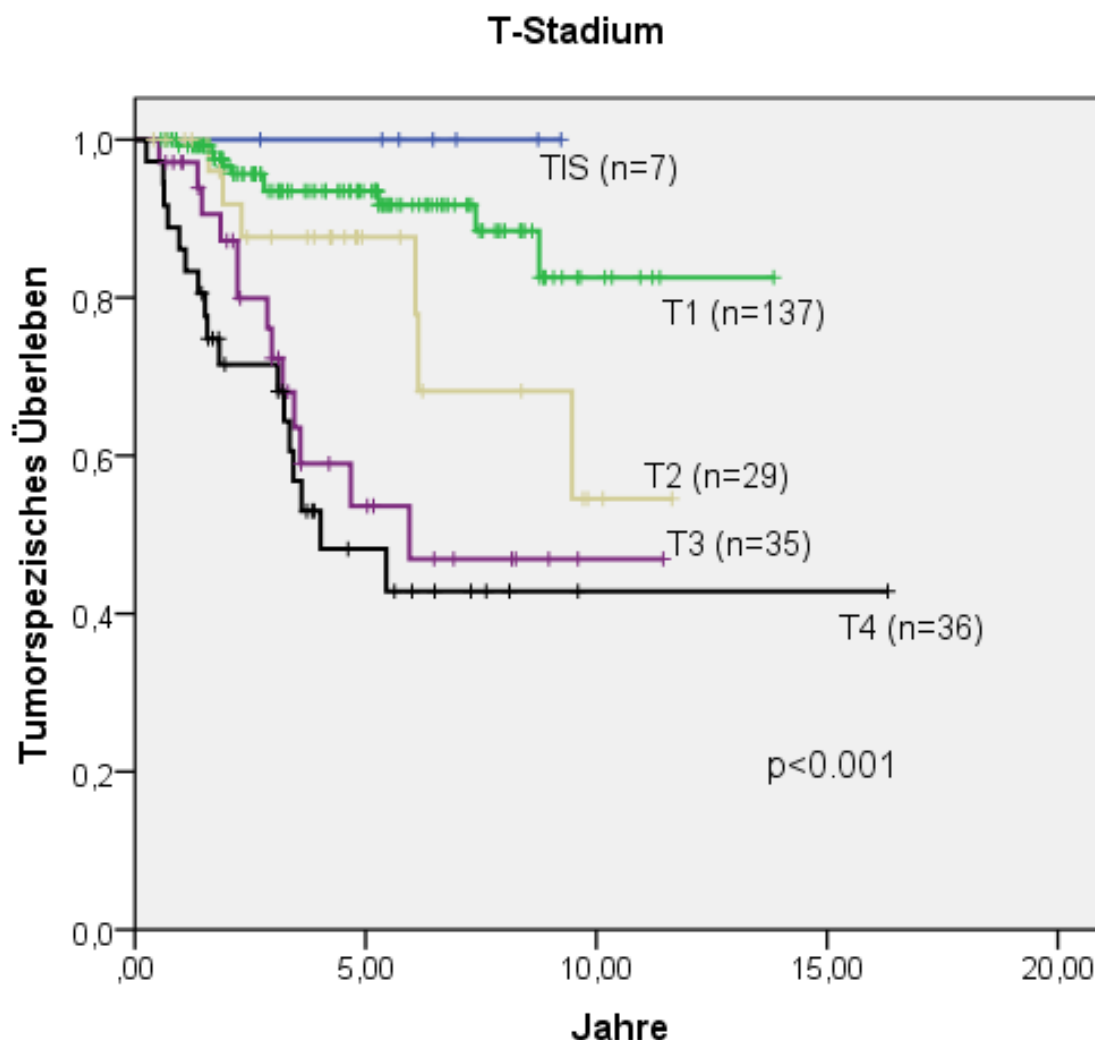


Abbildung 23: Tumorspezifisches Gesamtüberleben T-Stadium

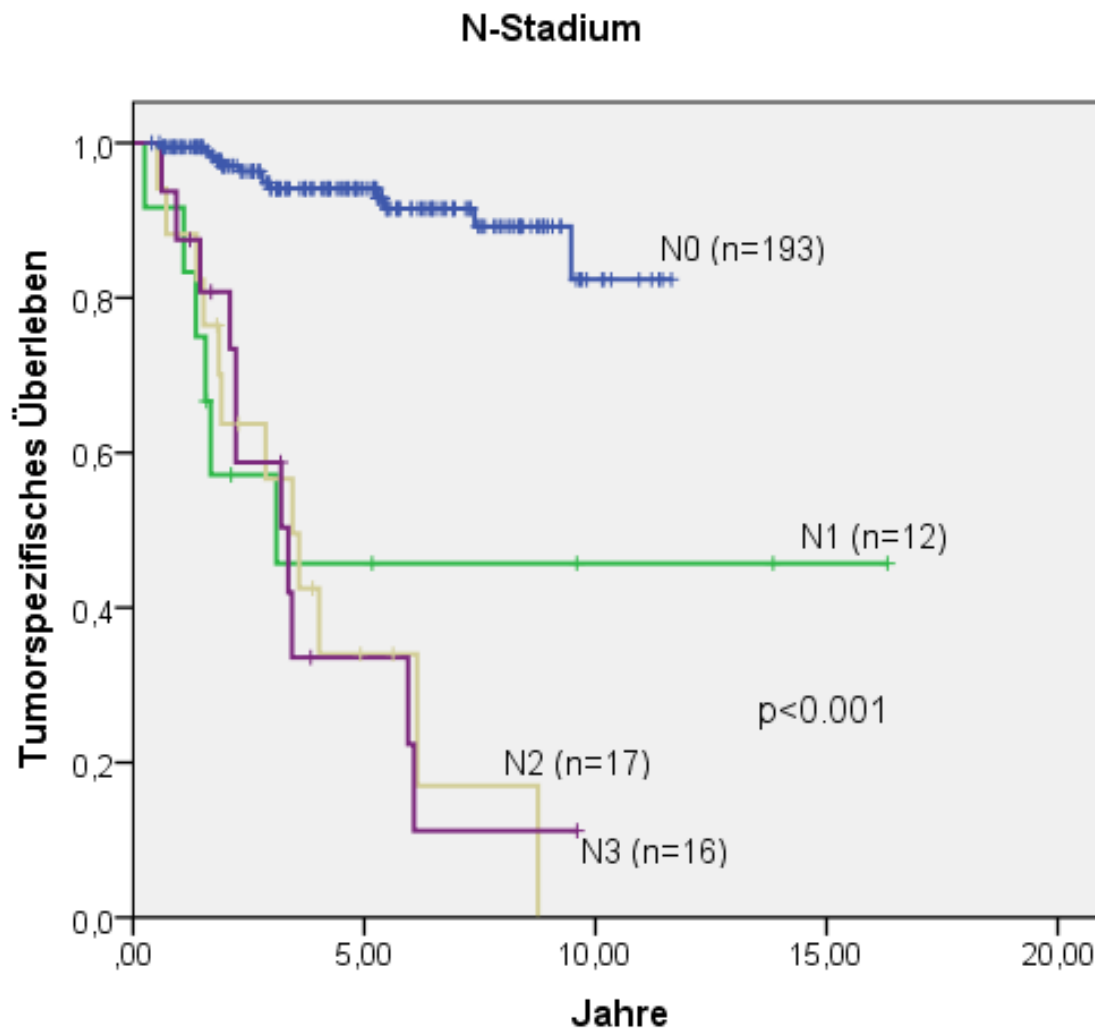


Abbildung 24: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach N-Stadium

Das Vorhandensein von Fernmetastasen oder Ulzerationen, wie auch ein erhöhtes Clark-Level beeinflussten ebenfalls die Überlebensrate. 20 von 24 (83,3%) Patienten mit einer Fernmetastase sind tumorbedingt verstorben. Bezüglich des Clark-Levels ließ sich mit zunehmender Eindringtiefe eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit feststellen. So sind nur 6,2% der Patienten mit einem Clark-Level I-III aufgrund des Tumors verstorben, wohingegen dieser Wert bei Patienten mit einem Clark-Level IV-V bei 39,2% lag. Für Clark-Level IV und V lag die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 68% bzw. 51% ( $p < 0,001$ ). Deutlich höher liegt die Überlebensrate für die Clark-Level I-III (s. Abbildung 25).

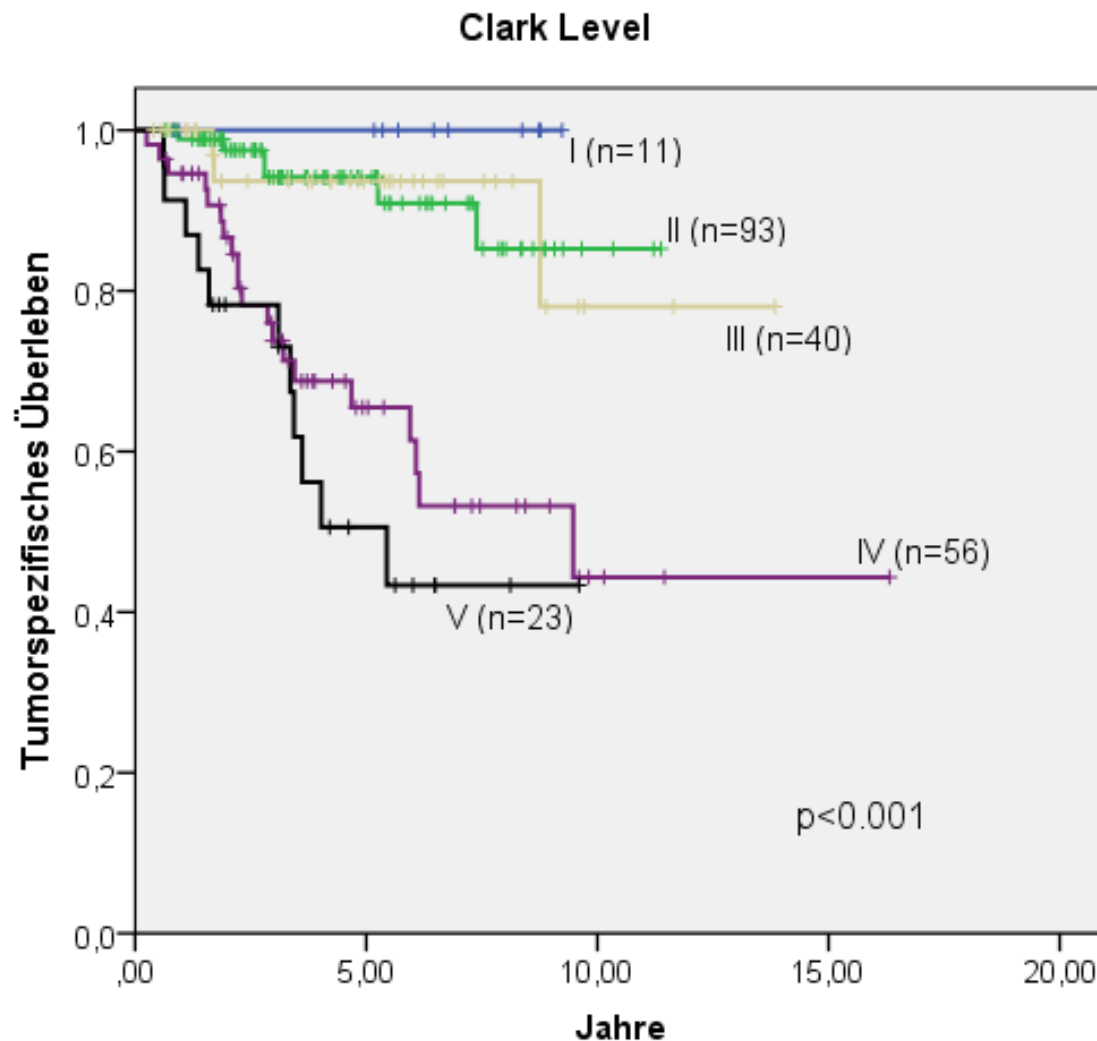


Abbildung 25: Tumorspezifisches Überleben nach Clark-Level

46,8% der Patienten mit einem ulzerierenden Melanom sind an ihrem Tumor verstorben. Betrachtet man hier die Überlebenswahrscheinlichkeit, erkennt man, dass Patienten ohne Tumorulzeration eine 5- Jahres-Überlebensrate von 92% haben und sogar die 10- Jahres-Überlebensrate noch bei 89% lag, wohingegen eine diagnostizierte Ulzeration die 5 Jahres-Überlebensrate drastisch auf 54% senkte ( $p < 0.001$ ). Für 10 Jahre sank der Wert auf etwa 18% (s. Abbildung 26).



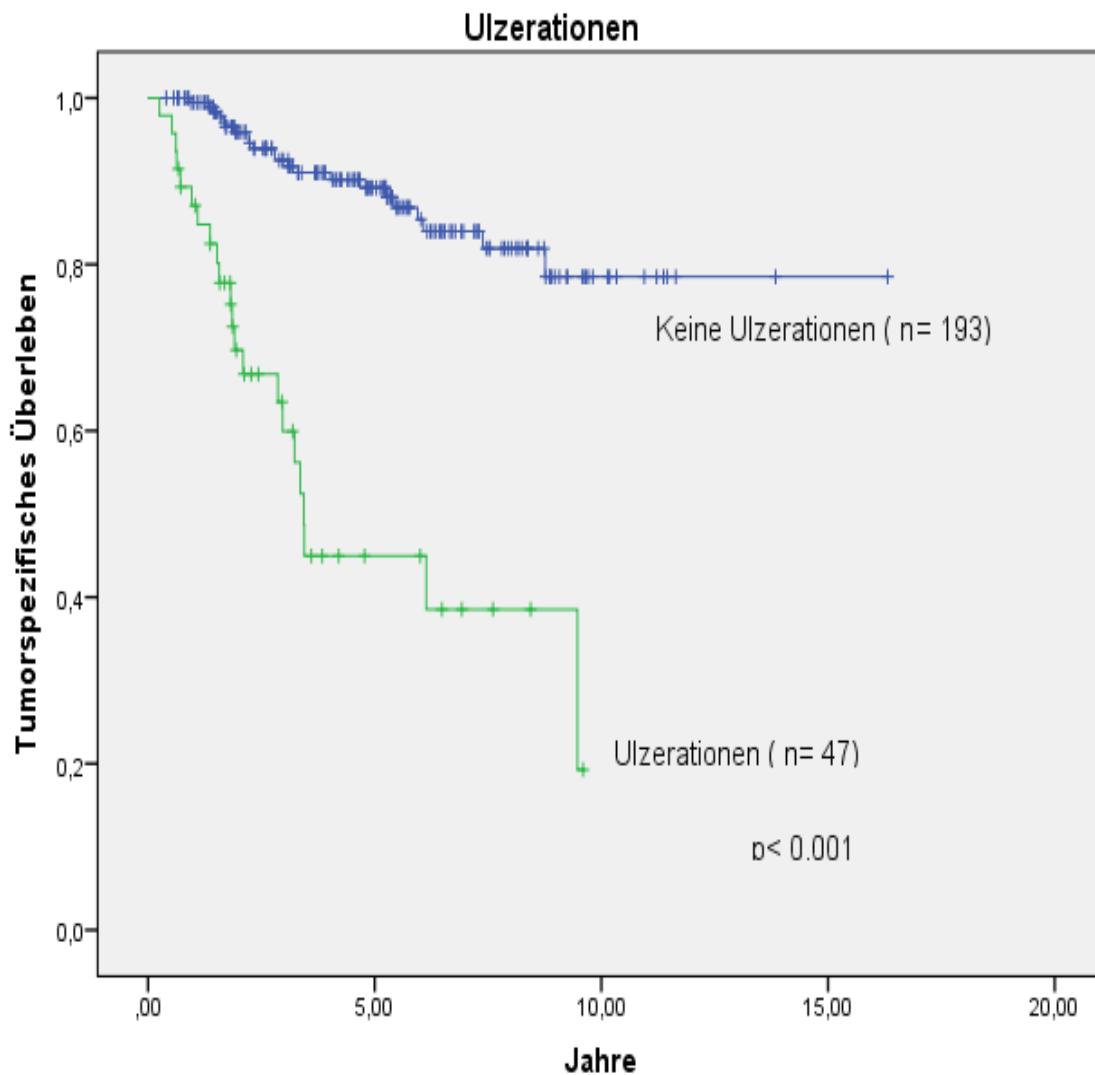


Abbildung 26: Tumorspezifisches Überleben nach Ulzeration

Die Lokalisation des Primärtumors zeigte ebenfalls Unterschiede in den 5-Jahres-Überlebensraten. Eine besonders günstige Prognose wiesen dabei Tumoren im Gesichtsbereich mit einer 5 Jahres-Überlebensrate von 88,3% ( $p=0,001$ ) auf. Tumoren der Mundschleimhaut zeigten dagegen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 53,6% ( $p=0,001$ ) die schlechteste Prognose. An der Kopfhaut, am Hals und am Ohr lagen die Werte bei 77,8%, 63,9% und 70,9% ( $p=0,001$ ; s. Abbildung 27).

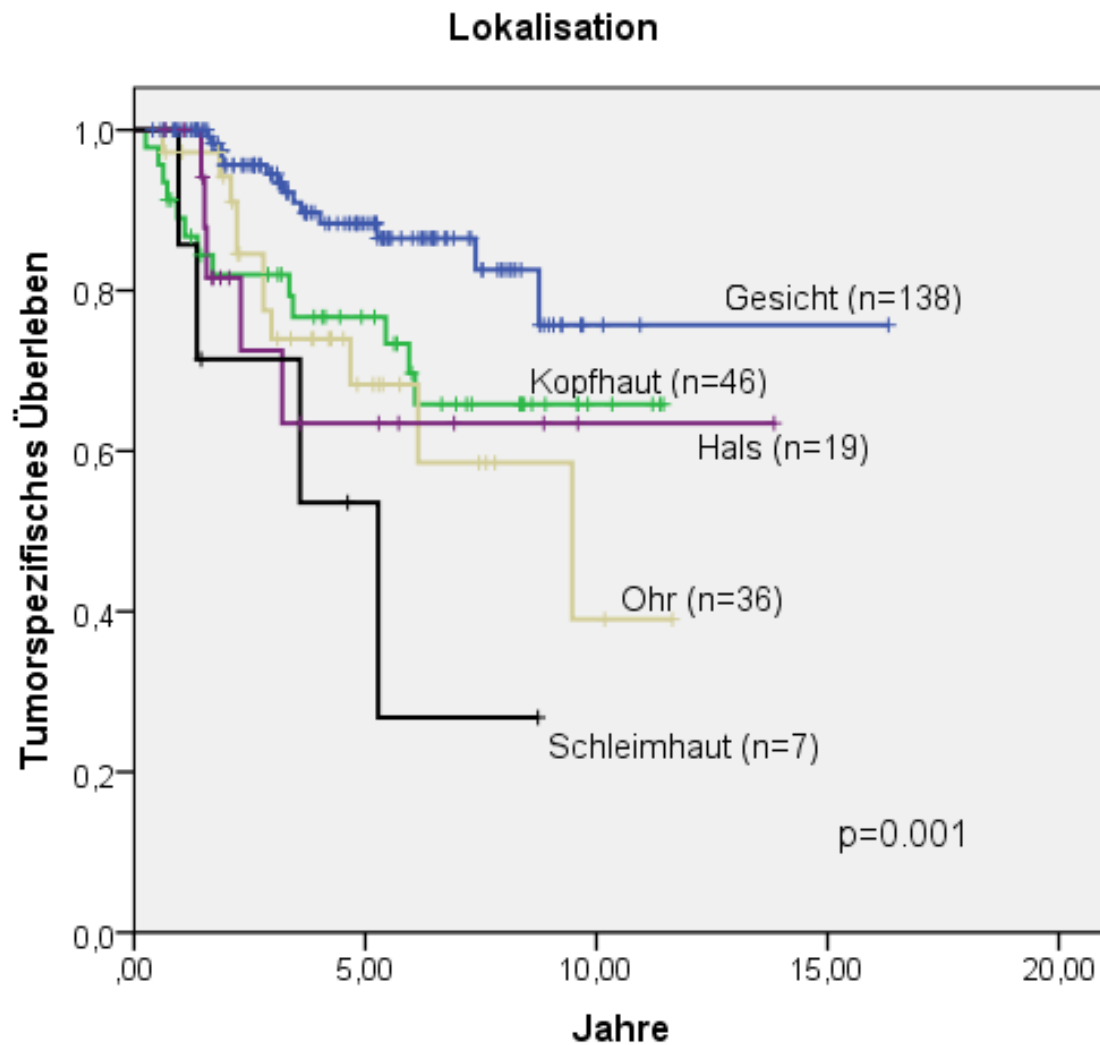


Abbildung 27: Tumorspezifisches Überleben nach Lokalisation

Der Sicherheitsabstand beim Entfernen des Primärtumors wurde in drei Kategorien eingeteilt. Sicherheitsabstände kleiner als 10mm, 10-20mm und größer als 30mm. Hier wurde ebenfalls eine Überlebensanalyse durchgeführt, die jedoch keine signifikanten Unterschiede hervorbrachte (s. Abbildung 28).

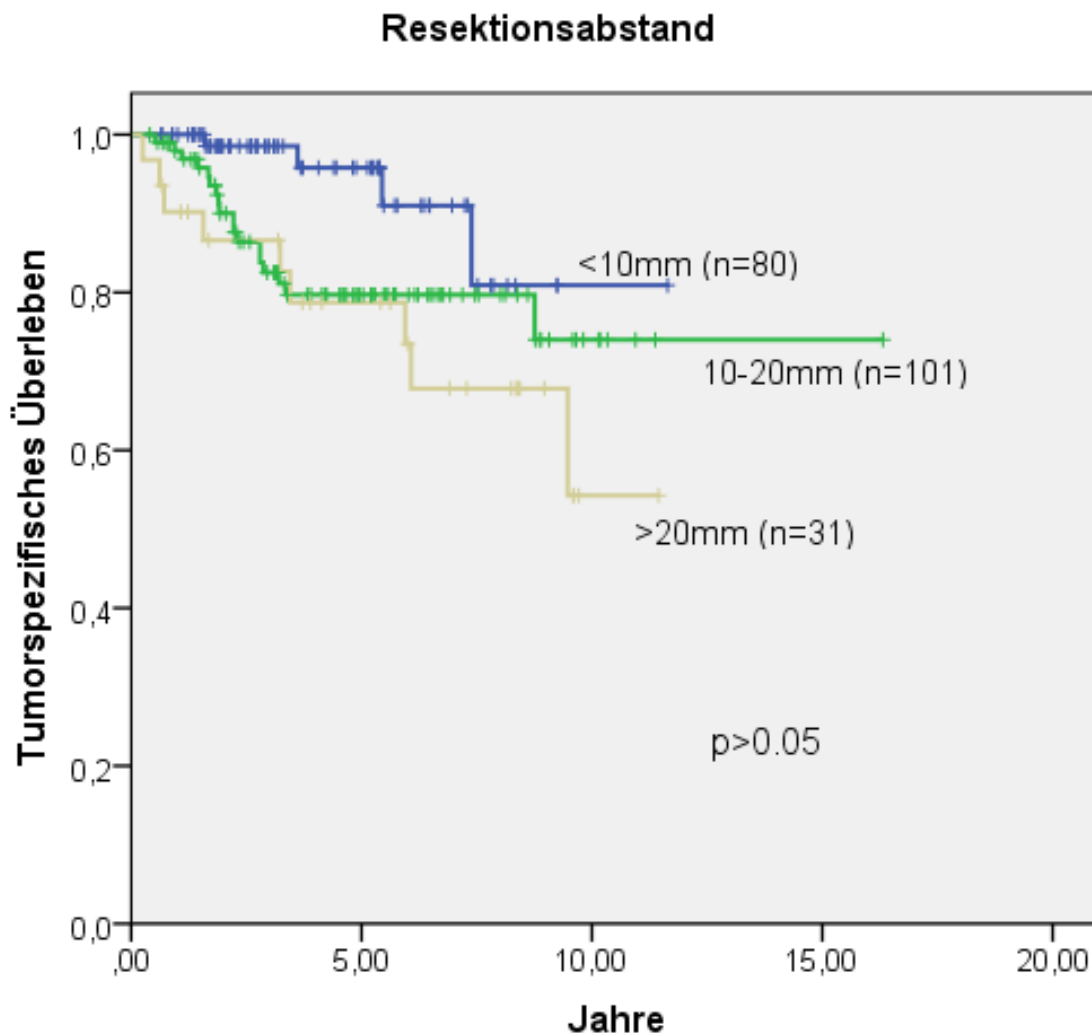
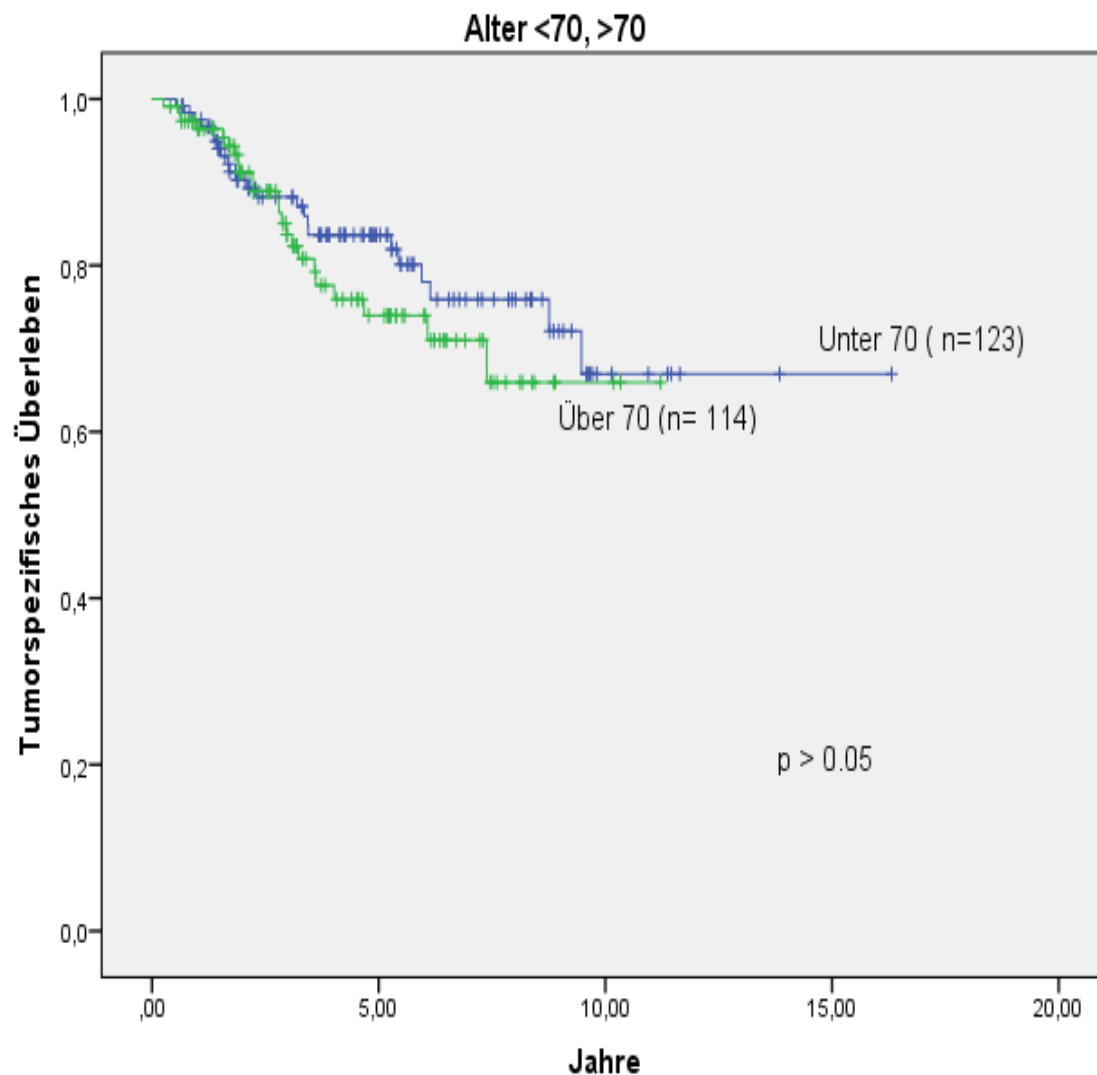


Abbildung 28: Tumorspezifisches Überleben nach Sicherheitsabstand

Weiterhin wurde das Alter und das Geschlecht des Patienten auf das tumorspezifische Gesamtüberleben analysiert. Wie man an den Abbildungen 29 und 30 erkennen kann resultierten hier keine relevante Unterscheidungen.



*Abbildung 29: Tumorspezifisches Überleben nach Alter*

In einer multivariaten Überlebensanalyse wurden die Faktoren bestimmt, die den stärksten negativen Einfluss auf das tumorspezifische Überleben hatten. Hierbei stellte sich heraus, dass die Lymphknotenmetastasierung die wichtigste Rolle spielte (OR. 4.97), gefolgt von der Ulzeration (OR 3.82) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (OR. 3,07). Die Lokalisation spielte ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Analyse der Überlebensraten.

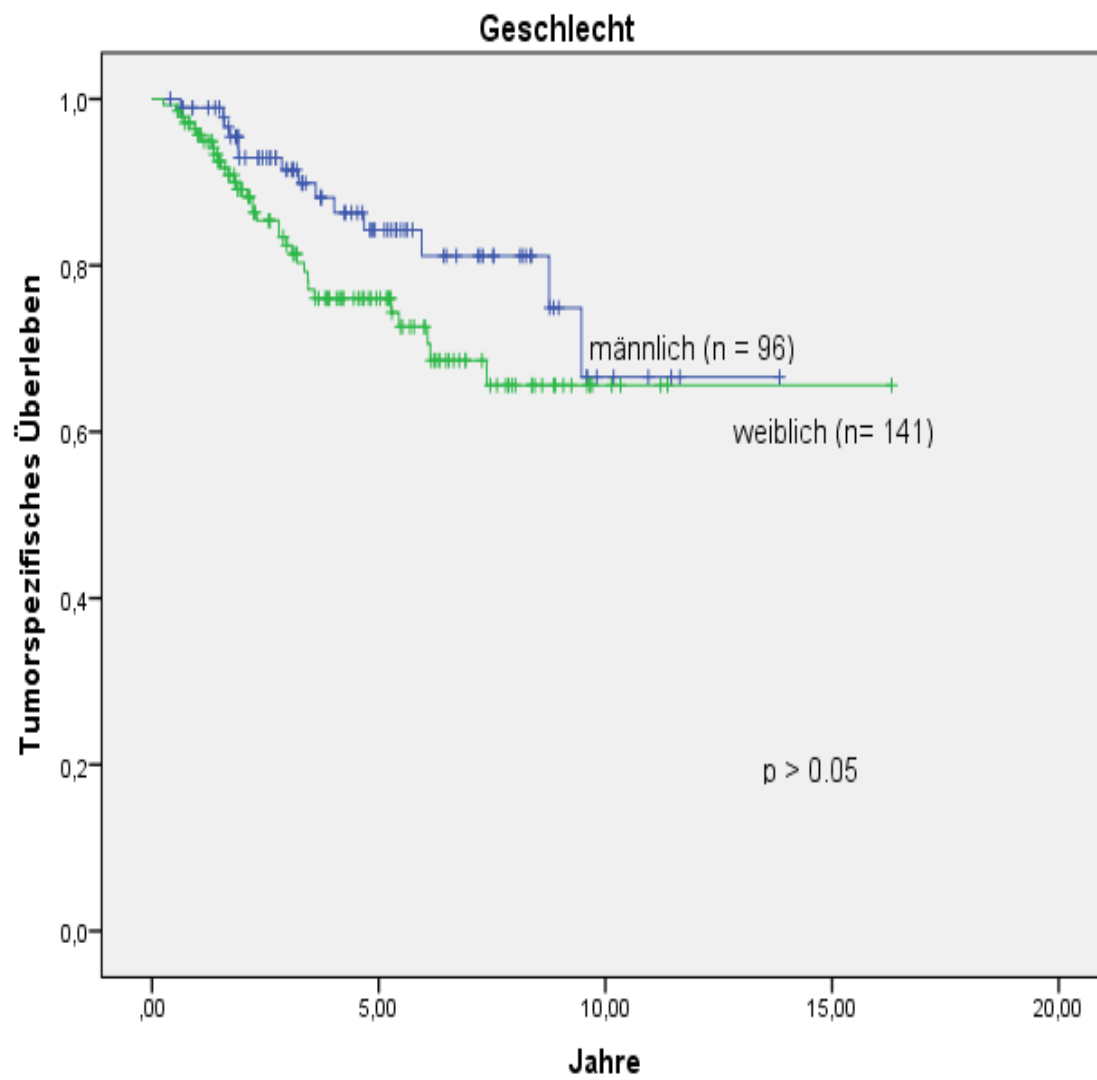


Abbildung 30: Tumorspezifisches Überleben nach Geschlecht

Tabelle 30: Multivariate tumorspezifische Überlebensanalyse

Variable	Code	Univariate/p-Value#	Multivariate/P-Value	Odds ratio (95% CI)
Lokalisation	Gesicht vs. nicht-Gesicht	0,244	0,050	2,27
Subtyp	Nicht nodulär vs. Nodulär	0,001	0,041	0,37
T- Stadium	1-2 vs. 3-4	<0,001	0,623	1,28
N-Stadium	N0 vs. N1-N3	<0,001	0,002	4,97
M-Stadium	M0 vs. M1	<0,001	0,005	3,07
Rezidiv	Nein vs. Ja	<0,001	0,261	1,56
Clark-Level	I-III vs. IV-V	<0,001	0,988	1,01
Ulzerationen	Nein vs. Ja	<0,001	0,004	3,82

## **5 Diskussion**

### **5.1 *Diskussion der Methodik***

Da es sich hierbei um eine retrospektive Arbeit handelte, wurde versucht ein möglichst vollständiges Profilbild der erkrankten Patienten dazustellen. So konnten aus einer Gruppe von mehreren Tausend Patienten, die im Zusammenhang mit einem Melanom an der Universitätsklinik in Regensburg behandelt wurden, letztlich 246 Patienten mit einem primären Melanom des Kopf-Hals-Bereichs in die Untersuchung eingeschlossen werden. Die Analyse beinhaltet in einigen Fällen eine unvollständige Erfassung der Patientendaten. Auch systemische Irrtümer können hierbei nicht ausgeschlossen werden. Da die Patientendaten bis ins Jahr 1998 zurückreichen, konnten einzelne neue Parameter bei älteren Fällen nicht dokumentiert werden.

Die Langzeitanalysen waren nur durch eine enge Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum möglich.

### **5.2 *Diskussion der Ergebnisse***

Ziel dieser Arbeit war das Kollektiv aus 246 Patienten mit einem Melanom im Kopf-Hals-Bereich bezüglich prognostischer Faktoren wie dem TNM-Staging, der anatomischen Lokalisation sowie weiterer klinischer und histologischer Parameter für die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen und das Gesamtüberleben zu untersuchen.

#### **5.2.1 Patientenkollektiv**

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der analysierten Patienten betrug 66,7 Jahre, was in etwa mit den Werten des Robert-Koch-Instituts sowie anderen Studien für Melanome des Kopf-Hals-Bereichs vergleichbar ist. So liegt es bei Golger et. al. bei 66 Jahren und bei Sullivan et. al. bei 67 Jahren (Sullivan et al. 2012; Golger et al. 2007).

Eine Studie von Melanomen in Queensland, Australien gibt dagegen ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 53 Jahren an, was vermutlich auf die stärkere und kontinuierliche UV-Belastung in dieser Gegend zurückzuführen ist (Green et al. 2012).

Weiterhin bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Subtypen. So liegt das mittlere Erkrankungsalter der Patienten mit einem Lentigo-maligna Melanom mit 72 Jahren deutlich über dem der Patienten mit einem nodulären Melanom mit einem Median von 61 Jahren. Dies wird auch in Leitlinien beschrieben (Garbe et al. 2005; Leitlinie der DKG und DDG 2013).

Die Untersuchung zeigte, dass Frauen 1,4x häufiger von einem Melanom im Kopf-Hals-Bereich betroffen waren als Männer. Für die Geschlechtsverteilung gibt es weitere Fallserien die ebenfalls einen höheren Anteil dem weiblichen Geschlecht zuschreiben (Hoersch et al. 2006). Auch das Robert-Koch-Institut sowie die WHO beschreiben einen etwas höheren Anteil an erkrankten Frauen (LeBoit 2006).

## **5.2.2 Häufigkeit und Lokalisation der Entitäten**

Betrachtet man die Häufigkeit der Entitäten so zeigte sich, dass das Kollektiv hauptsächlich aus den 3 Haupttypen Lentigo-maligna Melanom, superfiziell spreitendes Melanom und noduläres Melanom besteht, wobei das Lentigo-maligna Melanom mit 46,7% den häufigsten Subtyp darstellte. Das superfiziell spreitende Melanom und das noduläre Melanom lagen mit 25,6% bzw. 21,1% etwa gleich auf.

Die Anzahl der Lentigo-maligna Melanome war in unserer Studie im Vergleich zu anderen Studien deutlich erhöht. Jedoch zeigten diese Studien auch ähnliche Werte für die Häufigkeit von superfiziell spreitenden Melanomen und nodulären Melanomen (Gibbs et al. 2001; Sullivan et al. 2012).

Die meisten malignen Melanome des Kopf-Hals-Bereichs waren im Gesicht lokalisiert. Mit 56,1% entspricht das in etwa auch den Werten anderer Studien. So fanden Gibbs et al. in einer Studie zu Melanomen des Kopf-Hals-Bereiches 53% aller Entitäten im Gesichtsbereich (Gibbs et al. 2001). Ebenso konnten Sullivan et al. etwa 55% dieser Region zuordnen (Sullivan et al. 2012). Die zweithäufigste Lokalisation mit 14,6% war entsprechend den genannten Studien die Kopfhaut (Gibbs et al. 2001).

Das Lentigo-maligna Melanom, als häufigster Vertreter, dominierte grundsätzlich im Bereich des



Gesichts (83,5%). Auf der restlichen Kopfhaut, am Hals oder im Nackenbereich wurden überwiegend das superfiziell spreitende Melanom (69,8%) und das noduläre Melanom (65,4%) diagnostiziert. Ein Grund für diese Verteilung liegt in der Tatsache, dass der Gesichtsbereich häufig starker UV-Belastung ausgesetzt ist, die als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Lentigo-maligna Melanoms diskutiert wird (Cox et al. 1996).

### **5.2.3       Regionäre Lymphknotenmetastasierung**

Eine regionäre, zervikale Lymphknotenmetastasierung fand sich am häufigsten bei Melanomen im Hals und Kopfhautbereich. Diese Beobachtung konnte auch in anderen Arbeiten gemacht werden (Merimsky et al. 1996). Gleichzeitig stellte sich heraus, dass Melanome, die im Gesicht lokalisiert waren, signifikant weniger (8,3%) Lymphknotenmetastasen ausbildeten.

Vor allem das noduläre Melanom hatte in der Untersuchung eine hohe Tendenz (52,9%) zur Entwicklung von Lymphknotenmetastasen, während keine einzige Lymphknotenmetastase in Lentigo-maligna Melanomen dokumentiert wurde. Da die meisten der Gesichtsmelanome Lentigo-maligna Melanome darstellen, scheint dies ein Grund für das geringere Risiko für Lymphknotenmetastasen bei Lokalisation im Gesichtsbereich zu sein. Ein weiterer Grund ist, dass Melanome im Gesichtsbereich vom Patienten früher bemerkt werden und somit in früheren Tumorstadien ohne Lymphknotenmetastasierung einer Therapie zugeführt werden. Entsprechend früherer Studien waren eine erhöhte Tumordicke (T3-T4) sowie ein histologisch gesicherter nodulärer Subtyp ebenfalls mit einer erhöhten Rate an Halslymphknotenmetastasen assoziiert, (Paek et al. 2007). Mehr als die Hälfte (52,9%) der nodulären Melanome zeigten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen.

Primärtumoren, die im Gesichtsbereich auftraten metastasierten hauptsächlich ipsilateral in die Level I-IV. Die Melanome der Kopfhaut metastasieren in die Level I-V, in die Ohrspeicheldrüse und in die Nackenregion. Nuchale Lymphknoten waren jedoch nur befallen, wenn der Primärtumor auf der hinteren Kopfhaut oder am Nacken selbst war. Dagegen war Level I in diesen Fällen nie befallen. Melanome im Bereich der Ohren metastasierten hauptsächlich in die Halslymphknoten Level II-IV. Die beschriebenen Verteilungsmuster entsprechen den Angaben früherer Arbeiten (Shah et al. 1991, Sutton et al. 2012).

### **5.3      *Diskussion der Überlebensprognose***

Die vorliegende Studie untersuchte prognostische Parameter in 246 Kopf-Hals-Melanomen. Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen sowie Ulzerationen des Tumors erwiesen sich als stärkste negative Einflussfaktoren für das tumorspezifische Gesamtüberleben. Die Bedeutung dieser Parameter wurde bereits in einer Studie an großen Patientengruppen bestätigt (Balch et al. 2001).

Die Tumordicke (Tis-T2 / T3/T4), das Vorhandensein von Residualtumor, die Eindringtiefe nach Clark (I-III / IV-V) und das Gesamtstadium des Tumors (0-II / III-IV) zeigten sich als weitere signifikante Einflussfaktoren für das tumorspezifische Gesamtüberleben. So waren die Stadien T3 und T4, Clark Level IV und V sowie ein Gesamtstadium nach AJCC III oder IV mit schlechteren 5-Jahres-Überlebensraten vergesellschaftet. Auch das Vorhandensein eines Residualtumors wirkte sich negativ aus.

Die tumorspezifische Überlebensrate für alle untersuchten Melanome lag nach 5 Jahren bei 80,3%. Diese liegt etwas über der in der Literatur angegebenen 5-Jahres-Überlebensrate. So zeigten verschiedene frühere Studien eine etwa 75%ige 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Melanome im Kopf-Hals-Bereich, für die restlichen Regionen Werte bis deutlich über 80%. (Callender et al. 2011; Tseng and Martinez 2011)

#### **5.3.1      Histologischer Subtyp**

Das noduläre Melanom, das desmoplastische Melanom und Schleimhautmelanome gingen mit einer geringeren Überlebensrate einher, während Patienten mit einem Lentigo-maligna Melanom oder einem superfiziell spreitenden Melanom günstigere Prognosen zeigten. Die niedrigste 5-Jahres-Überlebensrate wurde für das Schleimhautmelanom mit 53,6% bestimmt. Desmoplastische Melanome und das noduläre Melanome haben mit 58,3% und 62,3% ebenfalls niedrige 5-Jahres-Überlebensraten. Im Gegensatz zu diesen Entitäten, wiesen superfiziell spreitende Melanome und Lentigo-maligna Melanome mit 80,2% und 96,2 deutlich höhere 5-Jahres-Überlebensraten auf. Auch die Literatur gibt hier in unterschiedlicher prozentualer Verteilung den Haupttypen die gleiche Rangfolge in der 5-Jahres-Überlebensrate (Sun et al. 2012; Vikey et al. 2012).

### **5.3.2 Ulzerationen und Clark-Level**

In der vorliegenden Studie zeigte das Clark-Level und die Tumorulzerationen eine große Rolle in der Überlebenswahrscheinlichkeit. Für Clark-Level IV und V lag die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 68% und 51%, wohingegen die Clark-Level I-III Werte deutlich über 90% aufweisen. Patienten ohne Ulzerationen hatten eine 5- Jahres-Überlebensrate von 92%. Selbst die 10 Jahres-Überlebensrate lag noch bei 89%, wohingegen eine diagnostizierte Ulzeration die 5-Jahres-Überlebensrate drastisch auf 54% senkte. Für 10 Jahre sank der Wert auf etwa 18%. Balch et al. untersuchten diese Faktoren in einer Studie der AJCC mit 17600 Patienten. Hier erwies sich die Ulzeration mit dem Lymphknotenstatus als wichtigstes Kriterium für das Gesamtüberleben des Patienten (Balch et al. 2001).

### **5.3.3 Lokalisation, Geschlecht und Alter**

Interessanterweise zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Studie auch eine prognostische Bedeutung der Tumorlokalisation. Es wurde berichtet, dass Melanome im Kopf-Hals-Bereich eine schlechtere Prognose haben als vergleichsweise Melanome, die sich in den Extremitäten darstellen (Balch et al. 2001).

Aber auch innerhalb des Kopf-und Halsbereichs, zeigten unsere Analysen Differenzierungen. So haben Melanome, die im Gesicht vorkommen, eine bessere Prognose als die Melanome der Kopfhaut oder im Halsbereich. Ein Grund dafür könnte nach der Analyse unserer Ergebnisse die Tatsache sein, dass der Gesichtsbereich häufig einer starken UV-Belastung ausgesetzt ist, die als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung prognostisch günstiger Lentigo-maligna Melanome diskutiert wird (Cox et al. 1996).

Die tendenziell schlechtere Prognose für Melanome der Kopfhaut oder des Halsbereichs wurde in einer aktuellen Studie von Melanomen <1 mm Tumordicke einer australischen Bevölkerung (Green et al. 2012) sowie sowie in einer SEER-Auswertung (Surveillance, Epidemiology, and End Results) des nationalen Krebsregisters der USA beschrieben (Lachiewicz et al. 2008; Tseng et al. 2011). Darüber hinaus scheint es naheliegend, dass Melanome im Gesicht früher diagnostiziert werden und sich somit in einem niedrigeren Tumorstadium befinden. Die Schleimhautmelanome wiesen in unsere Studie die schlechteste Prognose auf. Auch andere Studien belegen die schlechte Prognose

der Schleimhautmelanome, die sich vor allem durch die frühere Metastasierung kennzeichnen (Sun et al. 2012; Sun et al. 2012).

Weitere Untersuchungen zur Überlebensanalyse wurden für die Faktoren Geschlecht, Alter, Tumorgöße und Sicherheitsabstand bei der Tumorexzision vorgenommen, Hierbei wurden keine signifikanten Auswirkungen auf das Überleben des Patienten festgestellt.

### **5.3.4 Sicherheitsabstand**

Zahlreiche Studien der letzten Jahre beschäftigten sich mit der Frage des Sicherheitsabstands bei der Primärexzision (Gillgren et al. 2011; Haigh et al. 2003; Sladden et al. 2009; Lens, et al. 2007). Früher wurden Melanome der Haut mit einem Sicherheitsabstand von 5cm und mehr entfernt (Gillgren et al. 2011). So große Sicherheitsabstände sind im Kopf-Hals-Bereich nicht realisierbar. Thomas et al. verglichen Sicherheitsabstände von 1cm gegen 3cm bei Melanomen mit mindestens 2mm Tumordicke. Als Ergebnis zeigten die Autoren, dass ein Sicherheitsabstand von 1cm mit einem größeren Risiko eines regionalen Rezidivs verbunden war, als die Entfernung des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand von 3cm. Die Gesamtüberlebensraten beider Gruppen waren jedoch vergleichbar (Thomas et al. 2004). In einer neueren schwedischen Studie an malignen Melanomen mit einer Tumordicke von größer als 2mm, zeigte ein Sicherheitsabstand von 4cm keinen Überlebensvorteil gegenüber einem Sicherheitsabstand von 2cm (Gillgren et al. 2011). Diese Beobachtung bestätigen auch Sladden et. al. 2009 in ihrer Studie (Sladden et al. 2009).

Die vorliegende Studie zeigte, dass Sicherheitsabstände bei der Primärexzision von 1cm und weniger keine schlechteren Ergebnisse für das Gesamtüberleben des Patienten lieferten, als Sicherheitsabstände von 1-2cm oder mehr als 3cm. Dies gilt sowohl für dünne ( $< 2\text{mm}$ ) als auch für dicke ( $> 2\text{mm}$ ) Tumoren. Darüber hinaus gab es keinen Unterschied für die Rezidivrate. Obwohl die Fallzahl in dieser Studie begrenzt ist, scheint ein Sicherheitsabstand von mindestens 1cm ausreichend für die Primärexzision eines malignen Melanoms im Kopf-und Halsbereich.

### **5.3.4 Lymphknotenausbreitung und Wächter-Lymphknoten-Biopsie**

Wie bereits erwähnt, ist die lymphatischen Metastasierungen des Tumors ein wichtiger Faktor für das tumorspezifische Gesamtüberleben des Patienten. Auch in der vorliegenden Studie lag die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen bei 94%. Sobald ein Lymphknoten befallen war, sank dieser Wert auf 45%. Nach den Ergebnissen unserer multivariaten Regressionsanalyse erwiesen sich die Tumorulzeration, das fortgeschrittene (IV, V) Clark Level und ein jüngeres Alter ( $<70$ ) als stärkste unabhängige Einflussfaktoren auf eine zervikale Lymphknotenmetastasierung. Diese drei Parameter wurden ebenfalls als die wichtigsten Prädiktoren für eine positive Wächter-Lymphknoten-Biopsie in einer Untersuchung an 1130 Patienten durch Paek et al. beschrieben. In der gleichen Untersuchung wurde für Patienten mit Melanomen im Kopf-Hals-Bereich ein geringeres Risiko für Lymphknotenmetastasierungen festgestellt als für Melanome des Körpers und der Extremitäten (Paek et al. 2007).

Die Wächter-Lymphknoten-Biopsie stellt im Hinblick auf die Bedeutung des Lymphknoten-Status einen immer wichtigeren Schritt beim Tumorstaging dar. Dieses Verfahren wird auch in der aktuell veröffentlichten S3 - Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft für Diagnostik, Therapie und Nachsorge empfohlen (Balch et al. 2009; Wong et al. 2012; Leitlinie der DKG und DDG 2013). Wong et al. empfehlen eine Wächter-Lymphknoten-Biopsie für alle Tumoren mit einer Tumorgöße nach Breslow von 1-4mm. Für Tumoren kleiner als 1mm gibt es nicht genügend Evidenz zur Durchführung einer Wächter-Lymphknoten-Biopsie, obwohl es bei einigen ausgewählten Patienten mit anderen Risikofaktoren in Betracht gezogen werden kann (Wong et al. 2012).

Für alle Patienten mit einem positiven Wächter-Lymphknoten wird eine Ausräumung der Lymphabflusswege empfohlen. Im Kopf-Hals-Bereich scheint die Durchführung der Wächter-Lymphknoten-Biopsie erschwert, da die Lymphabflusswege sehr komplex und verzweigt sind und folglich die Identifizierung des Wächter-Lymphknotens kompliziert wird (Willis et al. 2007). Darüber hinaus stellt der geringe Abstand zwischen dem Primärtumor und der Lymphknotenstation eine spezifische technische Herausforderung dar. Im sogenannten „Sunbelt-Melanoma-Trial“ mit einer Anzahl von 2610 Patienten wurde für Melanome des Kopf-Hals-Bereichs eine signifikant höhere Fehldiagnosenrate von 1,5% bezüglich einer Lymphknotenmetastasierung berechnet als für Melanome des gesamten Körpers und der Extremitäten (0,5% für beides) (Chao et al. 2003).

In einer großen Metaanalyse zu Wächter-Lymphknoten-Biopsien bei Kopf-Hals-Melanomen

(n = 3442 aus 32 Studien) wurde für intraoperativ diagnostizierte Wächter-Lymphknoten eine Sensitivität von 93,4% gemeldet. Jedoch wurden 20,4% falsch - negativ detektiert und hatten folglich ein Rezidiv zur Folge. Auch dieser Wert war für den Kopf-Hals-Bereich deutlich höher als für den Körper und die Extremitäten (de Rosa et al. 2011).

Während die chirurgische Ausräumung der Halslymphknoten ein anerkanntes und standardisiertes Verfahren bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich und Karzinomen der Speicheldrüsen darstellt läuft bei malignen Melanomen eine ständige Diskussion über die Notwendigkeit einer Lymphadenektomie, entweder als elektive Lymphadenektomie oder als systematische Lymphadenektomie nach positiven Wächter-Lymphknoten- Biopsie. (Dean et al. 2013; Mercante et al. 2013; Thiele et al. 2012),

Nach der Literatur gibt es keinen eindeutigen Überlebensvorteil für die elektive Lymphadenektomie im Vergleich zur abwartenden Methode, bei der die Lymphknoten erst bei klinischer Auffälligkeit ausgeräumt werden (Balch et al. 2000). Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Kane et al (Kane et al. 1997). Dagegen birgt die elektive Lymphadenektomie operationsbedingte Risiken wie z.B. Nervverletzungen oder Lymphödeme.(Leitlinie der DKG und DDG 2013)

Der Nutzen einer komplettierenden Lymphadenektomie bleibt ebenfalls unklar. Trotz einer systematischen Ausräumung nach positiver Wächter-Lymphknoten-Biopsie bleibt die Rezidivrate in Form von Lymphknotenmetastasen bei über 13%, bei einer Gesamt-Rezidivrate von 40% (de Rosa et al. 2011). In einer anderen Studie war die 5 Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem Melanom und positiver Wächter-Lymphknoten-Biopsie mit sofortiger komplettierender Lymphadenektomie mit 72,3% größer als bei Patienten, bei denen ohne eine Wächter-Lymphknoten-Biopsie und anschließender Ausräumung der befallenen Lymphknoten eine Palpation der Lymphknoten abgewartet wurde (5-Jahres-Überlebensrate 52,4%) (Morton et al. 2006). Ob eine komplettierende Lymphadenektomie nach positiver Wächter-Lymphknoten-Biopsie ein verbessertes Überleben des Patienten liefert muss noch in weiteren Studien geprüft werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen für den Kopf-Hals-Bereich unabhängig des lokalen Tumorstatus, zumindest ab einer Tumordicke > 1mm, eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Eine elektive Neck-Dissection sollte nicht mehr durchgeführt werden. Bei zytologischem, histologischem oder radiologischem Hinweis auf eine zervikale Metastasierung sollte die therapeutische Neck-Dissection zur Anwendung kommen. Bei positiver Wächter-Lymphknoten-Biopsie sollte eine komplettierende Lymphadenektomie erfolgen ( Leitlinie der DKG und DDG 2013).

Verborgene sog. okkulte Halslymphknotenmetastasen werden bei 15-20% der Kopf-Hals-

Melanome berichtet (de Rosa et al. 2011). Wie schon bereits erwähnt, ist die präoperative Vorhersage der Lokalisation möglicher Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit des Primärtumors bei Kopf-Hals-Melanomen schwierig. (Willis et al. 2007). In unserer Untersuchung metastasierten Melanome des Gesichts in die ipsilateralen Robbins Level I- IV sowie in die Ohrspeicheldrüse. Frühere Studien zeigten gleichermaßen Metastasen von Melanomen des Gesichts in das Level V (Suton et al. 2012; Shah et al. 1991). Lymphknotenmetastasen von Melanomen der Kopfhaut metastasierten in die Level I-V, die Ohrspeicheldrüse und die Nackenregion. In den letzteren Bereich insbesondere dann, wenn der Primärtumor in der hinteren Kopfhaut und im Nackenbereich diagnostiziert wurde. Im Gegensatz dazu wurde bei dieser Lokalisation keine Metastasierung in das Level I und die Ohrspeicheldrüse gefunden. Diese Beobachtung lässt sich auch mit anderen Studien vergleichen (Suton et al. 2012; Shah et al. 1991). Melanome im Bereich des Ohrs metastasierten hauptsächlich in die Level II-IV, selten auch in die Level I und V.

Wie bereits beschrieben, ist es noch nicht klar, ob Patienten von einer chirurgischen Therapie der Lymphknoten profitieren oder ob man lieber abwarten sollte, bis befallene Lymphknoten klinisch nachweisbar sind. Auf der anderen Seite ist zu berücksichtigen, dass die Schwierigkeit und die Morbidität einer Lymphadenektomie zunimmt, wenn sie verzögert wird, bis es klinische Beweise für einen Lymphknotenbefall gibt (Wong et al. 2012). Ein weiterer Aspekt ist, dass die lokale Tumorkontrolle des Halses durch eine Lymphadenektomie für einen Patienten eher zumutbar scheint, als eine Lymphknotenmetastasierung abzuwarten. Dies wäre dann mit möglichen Komplikationen, wie z.B. Blutungen und erschwelter Atmung verbunden. Bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung wurden die Lymphknoten in Form einer elektiven, selektiven oder modifiziert radikalen Neck-Dissection behandelt, wenn es einen klinischen Verdacht auf befallene Lymphknoten gab oder wenn der Tumor aggressive Wachstumskriterien aufwies. Die Wächter-Lymphknoten-Biopsie wurde in der Klinik zur vorliegenden Studie in den letzten Jahren eingeführt. Die Fallzahlen waren zum Zeitpunkt der Auswertung jedoch noch zu gering, um in dieser Studie analysiert zu werden.

Entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung kann bei bestimmten Untergruppen von Patienten mit aggressiven Melanomen, insbesondere bei jungen Patienten mit dicken Tumoren (T3, T4), Ulzerationen und fortgeschrittenen (IV, V) Clark Leveln eine elektive Neck-Dissection durchgeführt werden. Auch Patienten mit nodulären oder entdifferenzierten Melanomen sowie mit Schleimhautmelanomen können in Form einer Lymphadenektomie therapiert werden. Wenn eine Lymphadenektomie durchgeführt wird, sollten bei Melanomen des Gesichtes und der vorderen

## Diskussion

Kopfhaut die Level I-IV ausgeräumt werden und gegebenenfalls eine Parotidektomie erfolgen. Bei Primärtumoren die am Ohr, der hinteren Kopfhaut und am oberen Hals lokalisiert sind sollte auch die Ausräumung des Level V erfolgen. Bei Melanomen der hinteren Kopfhaut und des Halsbereichs kann eine zusätzliche Lymphadenektomie des Nackenbereichs (Posterolaterale Neck-Dissection) erfolgen, während Level I und die Ohrspeicheldrüse ausgespart werden können (Kienstra et al. 2005; O'Brien et al. 2001; Pathak et al. 2001; Shah et al. 1991).



## **6 Zusammenfassung**

Die Inzidenz des malignen Melanoms hat in den letzten Jahren zugenommen, die Mortalität jedoch vergleichsweise abgenommen. Als Ursache können hierfür eine verbesserte Aufklärung sowie die entsprechenden Früherkennungsprogramme angeführt werden.

Die erhöhte UV-Exposition fördert nachgewiesenermaßen die Entstehung von Melanomen, weshalb der Kopf-Hals-Bereich relativ zur Körperoberfläche als Prädilektionsstelle gilt.

In der Literatur wurde für Kopf-Hals-Melanome eine schlechtere Prognose im Vergleich zu anderen Lokalisationen beschrieben.

In der vorliegenden Studie wurden 246 Patienten mit einem malignen Melanom im Kopf-Hals-Bereich eingeschlossen, welche im Zeitraum von 1998 bis 2011 in der Klinik für Dermatologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums in Regensburg behandelt wurden.

Das Augenmerk der Auswertung lag in der Bestimmung von prognostische Faktoren, welche das Überleben der betroffenen Patienten beeinflussen. Dabei stellten die zervikale lymphogene Metastasierung und die Tumorulzerationen die stärksten negativen Prädiktoren für die Überlebensprognose des Patienten dar. Weitere prognostisch wichtige Faktoren waren die Tumordicke, der Subtyp und das Auftreten von Rezidiven.

Eine weitere wichtige Erkenntnis im Bezug auf die Überlebensprognose des Patienten stellt die Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich dar. So zeigte die vorliegende Studie, dass Melanome im Gesichtsbereich eine deutlich bessere Prognose haben als Melanome des restlichen Kopf-Hals-Bereichs. Die schlechteste Prognose wiesen Melanome der Schleimhaut auf.

Patienten mit einem hohen Clark Level (IV-V), hohen T-Stadium (T3-T4) und Patienten unter 70 Jahren wiesen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für zervikale Lymphknotenmetastasen auf. Eine Ulzeration des Primärtumors zeigte sich ebenfalls signifikant mit einer Lymphknotenmetastasierung assoziiert.

Als Therapie der ersten Wahl des Primärtumors gilt nach wie vor die operative Exzision in tumorfreien Grenzen. Ein Sicherheitsabstand von mindestens 1cm scheint im Kopf-Hals-Bereich entsprechend den eigenen Ergebnissen sowie der aktuellen Literatur ausreichend.

Bei positivem Lymphknotenbefund ist eine Ausräumung der befallenen Lymphabflusswege nach

## Zusammenfassung

wie vor sinnvoll. Eine elektive Lymphadenektomie kann bei aggressiven Formen des malignen Melanoms, bei hohem T-Stadien, vorliegenden Ulzerationen sowie bei fortgeschrittenem Clark-Level, insbesondere bei jungen Patientengruppen, als Alternative zur Sentinel node-Biopsie in Betracht gezogen werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- Balch, C M, Buzaid A C, Soong S J, Atkins M B, Cascinelli N, Coit D G, Fleming I D, et al. (2001). "Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 19 (16) (August 15): 3635–3648.
- Balch, C M, Murad T M, Soong S J, Ingalls A L, Halpern N B, and Maddox W A. (1978). "A Multifactorial Analysis of Melanoma: Prognostic Histopathological Features Comparing Clark's and Breslow's Staging Methods." *Annals of Surgery* 188 (6) (December): 732–742.
- Balch, C M, Soong S J, Gershenwald J E, Thompson J F, Reintgen D S, Cascinelli N, Urist M, et al. (2001). "Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 19 (16) (August 15): 3622–3634.
- Balch, C M, Soong S J, Ross M I, Urist M M, Karakousis C P, Temple W J, Mihm M C, et al. (2000). "Long-term Results of a Multi-institutional Randomized Trial Comparing Prognostic Factors and Surgical Results for Intermediate Thickness Melanomas (1.0 to 4.0 Mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial." *Annals of Surgical Oncology* 7 (2) (March): 87–97.
- Balch, C M., Gershenwald J E, Soong S J, Thompson J F, Atkins M B, Byrd D R, Buzaid A C, et al. (2009). "Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification." *Journal of Clinical Oncology* 27 (36) (December 20): 6199–6206.
- Benellii, C, Roscetti E, Dal Pozzo V. (2000). "The Dermoscopic (7FFM) Versus the Clinical (ABCDE) Diagnosis of Small Diameter Melanoma." *European Journal of Dermatology: EJD* 10 (4) (June): 282–287.
- Bergemar, M, Ringborg U, Månsson Brahme E, Brandberg Y (1998). "Nodular Histogenetic Type -- the Most Significant Factor for Thick Melanoma: Implications for Prevention." *Melanoma Research* 8 (5) (October): 403–411.
- Bibault, J E, Dewas S, Mirabel X, Mortier L, Penel N, Vanseymortier L, Lartigau E. (2011). "Adjuvant Radiation Therapy in Metastatic Lymph Nodes from Melanoma." *Radiation Oncology (London, England)* 6 (February 6): 12.
- Braun-Falco, O (1997). *Dermatologie und Venerologie [...]* [...]. Berlin [u.a.: Springer.
- Breslow, A (1970). "Thickness, Cross-sectional Areas and Depth of Invasion in the Prognosis of Cutaneous Melanoma." *Annals of Surgery* 172 (5) (November): 902–908.
- Burmeister, B H, Henderson M A, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers B M, Hong A, et al. (2012). "Adjuvant Radiotherapy Versus Observation Alone for Patients at Risk of Lymph-node Field Relapse after Therapeutic Lymphadenectomy for Melanoma: a Randomised Trial." *The Lancet Oncology* 13 (6) (June): 589–597.
- Callender, G G, Egger M E, Burton A L, Scoggins C R, Ross M I, Stromberg A J, Hagendoorn L, Martin 2<sup>nd</sup> R C G, McMasters K M. (2011). "Prognostic Implications of Anatomic Location of Primary Cutaneous Melanoma of 1 Mm or Thicker." *American Journal of Surgery* 202 (6) (December): 659–664; discussion 664–665.
- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian BC, Schwartz GK (2011) KIT as a therapeutic target in metastatic

- melanoma. *JAMA* 305: 2327-2334
- Chao, C, Wong S L, Edwards M J, Ross M I, Reintgen DS, Noyes R D, Stadelmann W K, Lentsch E, McMasters K M, and Sunbelt Melanoma Trial Group. (2003). "Sentinel Lymph Node Biopsy for Head and Neck Melanomas." *Annals of Surgical Oncology* 10 (1) (February): 21–26.
- Clark, W H, Jr, From L, Bernardino B A , Mihm M C (1969). "The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin." *Cancer Research* 29 (3) (March): 705–727.
- Clark, W H, Jr, Reimer R R, Greene M, Ainsworth A M, Mastrangelo M J (1978). "Origin of Familial Malignant Melanomas from Heritable Melanocytic Lesions. 'The B-K Mole Syndrome'." *Archives of Dermatology* 114 (5) (May): 732–738.
- Coleman, W P, 3rd, Loria P R, Reed R J, and Krementz E T. (1980). "Acral Lentiginous Melanoma." *Archives of Dermatology* 116 (7) (July): 773–776.
- Cox, N H., Aitchison T C, Sirel J M , and MacKie R M 1996). "Comparison Between Lentigo Maligna Melanoma and Other Histogenetic Types of Malignant Melanoma of the Head and Neck. Scottish Melanoma Group." *British Journal of Cancer* 73 (7) (April): 940–944.
- Czarnetzki, B M, Denter M, Bröcker E B, Rümke P, Krieg V, Vakilzadeh F, Macher E (1984). "Clinical Features of Superficial Spreading Melanomas with Zones of Regression." *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 107 (3): 225–228.
- De Rosa, N, Lyman G H , Silbermins D, Valsecchi M E, Pruitt S K, Tyler D M, Lee W T (2011). "Sentinel Node Biopsy for Head and Neck Melanoma: a Systematic Review." *Otolaryngology--head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 145 (3) (September): 375–382.
- Dean , A, Alamillos F, Centella I, García-Alvarez S (2013). "Neck Dissection with the Harmonic Scalpel in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity." *Journal of Cranio-maxillo-facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* (May 14).
- Desmond, R A, Soong S J (2003). "Epidemiology of Malignant Melanoma." *The Surgical Clinics of North America* 83 (1) (February): 1–29.
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), and Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). 2013. "Langfassung Der Leitlinie 'Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie Und Nachsorge'" (January 1).
- Dicker, T J, Kavanagh G M, Herd R M , Ahmad T, McLaren K M, Chetty U, Hunter J A (1999). "A Rational Approach to Melanoma Follow-up in Patients with Primary Cutaneous Melanoma. Scottish Melanoma Group." *The British Journal of Dermatology* 140 (2) (February): 249–254.
- Eigentler, T K, Radny P, Hauschild A, Gutzmer R, Linse R, Pföhler C, Wagner S N et al. (2008). "Adjuvant Treatment with Vindesine in Comparison to Observation Alone in Patients with Metastasized Melanoma after Complete Metastasectomy: a Randomized Multicenter Trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group." *Melanoma Research* 18 (5) (October): 353–358.
- Elwood, J M , Gallagher. R P (1998). "Body Site Distribution of Cutaneous Malignant Melanoma in Relationship to Patterns of Sun Exposure." *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 78 (3) (October 29): 276–280.
- Fuller, S R, Bowen G M, Tanner B, Florell S R, Grossman D (2007). "Digital Dermoscopic Monitoring of Atypical Nevi in Patients at Risk for Melanoma." *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]* 33 (10) (October): 1198–1206; discussion 1205–1206.

- Gandini, S, Sera F, Cattaruzza M S, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi C M (2005). "Meta-analysis of Risk Factors for Cutaneous Melanoma: II. Sun Exposure." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 41 (1) (January): 45–60.
- Gandini, S, Sera F, Cattaruzza M S, Pasquini P, Zanetti P, Masini C, Boyle P, Melchi C M. (2005). "Meta-analysis of Risk Factors for Cutaneous Melanoma: III. Family History, Actinic Damage and Phenotypic Factors." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 41 (14) (September): 2040–2059.
- Garbe, C, Eigentler T K, Bauer J, Blödorn-Schlicht N, Fend F, Hantschke M, Kurschat P, et al. (2011). "Histopathological Diagnostics of Malignant Melanoma in Accordance with the Recent AJCC Classification 2009: Review of the Literature and Recommendations for General Practice." *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 9 (9) (September): 690–699.
- Garbe, C, Eigentler T K, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood J M (2011). "Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects." *The Oncologist* 16 (1) (January): 5–24.
- Garbe, C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann R D, et al. (2005). "Deutsche Leitlinie : Malignes Melanom" (Vers. 15) (February): 52.
- Gerger, A, Koller S, Kern T, Massone C, Steiger K, Richtig E, Kerl H, Smolle J. (2005). "Diagnostic Applicability of in Vivo Confocal Laser Scanning Microscopy in Melanocytic Skin Tumors." *The Journal of Investigative Dermatology* 124 (3) (March): 493–498.
- Gibbs, P, Robinson W A, Pearlman N, Raben D, Walsh P, Gonzalez R (2001). "Management of Primary Cutaneous Melanoma of the Head and Neck: The University of Colorado Experience and a Review of the Literature." *Journal of Surgical Oncology* 77 (3) (July): 179–185; discussion 186–187.
- Gillgren, P, Drzewiecki K T, Niin M, Gullestad H P, Hellborg H, Månsson-Brahme E, Ingvar C, Ringborg U (2011). "2-cm Versus 4-cm Surgical Excision Margins for Primary Cutaneous Melanoma Thicker Than 2 Mm: a Randomised, Multicentre Trial." *Lancet* 378 (9803) (November 5): 1635–1642.
- Goel VK, Lazar AJ, Warneke CL, Redston MS, Haluska FG (2006) Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 126: 154-160
- Golger, A, Young D S, Ghazarian D, Neligan P C (2007). "Epidemiological Features and Prognostic Factors of Cutaneous Head and Neck Melanoma: a Population-based Study." *Archives of Otolaryngology--head & Neck Surgery* 133 (5) (May): 442–447.
- Goodson, A G, Florell S R, Hyde M, Bowen G M, Grossman D (2010). "Comparative Analysis of Total Body and Dermatoscopic Photographic Monitoring of Nevi in Similar Patient Populations at Risk for Cutaneous Melanoma." *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]* 36 (7) (July): 1087–1098.
- Green, A C, Baade P, Coory M, Aitken J F, Smithers M (2012). "Population-based 20-year Survival Among People Diagnosed with Thin Melanomas in Queensland, Australia." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (13) (May 1): 1462–1467.
- Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, Corless CL, Li L, Li H, Sheng X, Cui C, Chi Z, Li S, Han M, Mao L, Lin X, Du N, Zhang X, Li J, Wang B, Qin S (2011) Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 29: 2904-2909
- Haigh, P I, DiFronzo L A, McCready D R (2003). "Optimal Excision Margins for Primary Cutaneous Melanoma: a Systematic Review and Meta-analysis." *Canadian Journal of Surgery. Journal Canadien de Chirurgie* 46 (6) (December): 419–426.

- Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, Eggermont A, Grabbe S, Gonzalez R, Gille J, Peschel C, Schadendorf D, Garbe C, O'Day S, Daud A, White JM, Xia C, Patel K, Kirkwood JM, Keilholz U (2009) Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 27: 2823-2830
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Jr., Kaempgen E, Martin-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB (2012) Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380: 358-365
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with meta-static melanoma. *N Engl J Med* 363: 711-723
- Hoersch, B, Leiter U, Garbe C (2006). "Is Head and Neck Melanoma a Distinct Entity? A Clinical Registry-based Comparative Study in 5702 Patients with Melanoma." *The British Journal of Dermatology* 155 (4) (October): 771-777.
- Holman, C D, Armstrong BK (1984). "Pigmentary Traits, Ethnic Origin, Benign Nevi, and Family History as Risk Factors for Cutaneous Malignant Melanoma." *Journal of the National Cancer Institute* 72 (2) (February): 257-266.
- Kane, W J, Yugueros P, Clay R P, Woods J E (1997). "Treatment Outcome for 424 Primary Cases of Clinical I Cutaneous Malignant Melanoma of the Head and Neck." *Head & Neck* 19 (6) (September): 457-465.
- Kienstra, M A, and Padhya T A (2005). "Head and Neck Melanoma." *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center* 12 (4) (October): 242-247.
- Koch, S E, and Lange J R (2000). "Amelanotic Melanoma: The Great Masquerader." *Journal of the American Academy of Dermatology* 42 (5 Pt 1) (May): 731-734.
- Kremenz, E T, Feed R J, Coleman 3<sup>rd</sup> W P, Sutherland C M, Carter, R D , Campbell M (1982). "Acral Lentiginous Melanoma. A Clinicopathologic Entity." *Annals of Surgery* 195 (5) (May): 632-645.
- Kuchelmeister, C, Schaumburg-Lever G, Garbe C (2000). "Acral Cutaneous Melanoma in Caucasians: Clinical Features, Histopathology and Prognosis in 112 Patients." *The British Journal of Dermatology* 143 (2) (August): 275-280.
- Lachiewicz, A M, Berwick M, Wiggins C L, Thomas N E (2008). "Survival Differences Between Patients with Scalp or Neck Melanoma and Those with Melanoma of Other Sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program." *Archives of Dermatology* 144 (4) (April): 515-521.
- Lallas, A, Apalla Z, Chaidemenos G (2012). "New Trends in Dermoscopy to Minimize the Risk of Missing Melanoma." *Journal of Skin Cancer* 2012.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3472511/>.
- LeBoit, P E. (2006). *WHO-Pathology and Genetics of Skin Tumours*. IARC.
- Leiter, U, Meier F, Schitteck B, Garbe C (2004). "The Natural Course of Cutaneous Melanoma." *Journal of Surgical Oncology* 86 (4) (July 1): 172-178.
- Lens, M B, Nathan P, Bataille V (2007). "Excision Margins for Primary Cutaneous Melanoma: Updated Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials." *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 142 (9) (September): 885-891; discussion 891-893.

- Lodder, J V, Simson V, Becker P J (2010). "Malignant Melanoma of the Skin in Black South Africans: a 15-year Experience." *South African Journal of Surgery. Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Chirurgie* 48 (3) (August): 76–79.
- Mack, L A, and McKinnon J G (2004). "Controversies in the Management of Metastatic Melanoma to Regional Lymphatic Basins." *Journal of Surgical Oncology* 86 (4) (July 1): 189–199.
- McDonald, K, Page A J, Jordan S W, Chu C, Hestley A, Delman K A, Murray D R, Carlson G W (2013). "Analysis of Regional Recurrence after Negative Sentinel Lymph Node Biopsy for Head and Neck Melanoma." *Head & Neck* 35 (5) (May): 667–671.
- McKenna, J K, Florell S R, Goldman GD, Bowen G M. (2006). "Lentigo Maligna/lentigo Maligna Melanoma: Current State of Diagnosis and Treatment." *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]* 32 (4) (April): 493–504.
- Mercante, G, Marchese C, Giannarelli D, Pellini R, Cristalli G, Manciocco V, Ruscito P, Pichi B, Marchesi P, Spriano G (2013). "Oncological Outcome and Prognostic Factors in Malignant Parotid Tumours." *Journal of Cranio-maxillo-facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* (March 28).
- Merimsky, O, Fishman P, Feldman I, Shafir R, Rapaport Y, Sheonfeld Y, Chaichik S (1996). "Malignant Melanoma of the Head and Neck. Clinical and Immunological Considerations." *American Journal of Clinical Oncology* 19 (4) (August): 363–367.
- Mills, J K, White I, Diggs B, Fortino J, Vetto J T (2013). "Effect of Biopsy Type on Outcomes in the Treatment of Primary Cutaneous Melanoma." *American Journal of Surgery* 205 (5) (May): 585–590; discussion 590.
- Mocellin, S, Zavagno G, Nitti D (2008). "The Prognostic Value of Serum S100B in Patients with Cutaneous Melanoma: a Meta-analysis." *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 123 (10) (November 15): 2370–2376.
- Morton, D L, Wen D R, Wong J H, Economou J S, Cagle L A, Storm F K, Foshag L J, Cochran A J (1992). "Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma." *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 127 (4) (April): 392–399.
- Morton, D L, Cochran A J, Thompson J F, Elashoff R, Essne R, Glass E C, Mozzillo N, et al. (2005). "Sentinel Node Biopsy for Early-stage Melanoma: Accuracy and Morbidity in MSLT-I, an International Multicenter Trial." *Annals of Surgery* 242 (3) (September): 302–311; discussion 311–313.
- Morton, D L, Thompson J F, Cochran A J, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg O E et al. (2006). "Sentinel-node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma." *The New England Journal of Medicine* 355 (13) (September 28): 1307–1317.
- O'Brien, C J, McNeil E B, McMahon J D, Pathak I, Lauer C S (2001). "Incidence of Cervical Node Involvement in Metastatic Cutaneous Malignancy Involving the Parotid Gland." *Head & Neck* 23 (9) (September): 744–748.
- Paek, S C, Griffith K A, Johnson T M, Sondak V K, Wong S L, Chang A E, Cimmino V M, et al. (2007). "The Impact of Factors Beyond Breslow Depth on Predicting Sentinel Lymph Node Positivity in Melanoma." *Cancer* 109 (1) (January 1): 100–108.
- Pathak, I, O'Brien C J, Petersen-Schaeffer K, McNeil E B, McMahon J, Quinn MJ, Thompson J F, McCarthy W H (2001). "Do Nodal Metastases from Cutaneous Melanoma of the Head and Neck Follow a Clinically Predictable Pattern?" *Head & Neck* 23 (9) (September): 785–790.
- Prasad, M L, Patel S, Hoshaw-Woodard S, Escrig M, Shah J P, Huvos A G, Busam K J (2002). "Prognostic Factors for Malignant Melanoma of the Squamous Mucosa of the Head and Neck." *The American Journal of Surgical Pathology* 26 (7) (July): 883–892.
- Price, N M, Rywlin A M, Ackerman A B (1976). "Histologic Criteria for the Diagnosis of Superficial Spreading Malignant Melanoma: Formulated on the Basis of Proven Metastatic

- Lesions.” *Cancer* 38 (6) (December): 2434–2441.
- Robbins, K T, Clayman G, Levine P L, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf G T, American Head and Neck Society, and American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. (2002). “Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.” *Archives of Otolaryngology--head & Neck Surgery* 128 (7) (July): 751–758.
- Robert-Koch-Institut. 2012. “Krebs in Deutschland.”
- Ron M. (2013). “Neck Dissection Classification” (May 13).  
<http://emedicine.medscape.com/article/849834-overview>.
- Shah, G D, Chapman P B (2007). “Adjuvant Therapy of Melanoma.” *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)* 13 (3) (June): 217–222.
- Shah, J P, Kraus D H, Dubner S, Sarkar S (1991). “Patterns of Regional Lymph Node Metastases from Cutaneous Melanomas of the Head and Neck.” *American Journal of Surgery* 162 (4) (October): 320–323.
- Sladden, M J, Balch C M, Barzilai D A, Berg D, Freiman A, Handiside T, Hollis S, Lens M B, Thompson J F (2009). “Surgical Excision Margins for Primary Cutaneous Melanoma.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (4): CD004835.
- Sullivan, S R, Liu D Z, Mathes D W, Isik F F (2012). “Head and Neck Malignant Melanoma: Local Recurrence Rate Following Wide Local Excision and Immediate Reconstruction.” *Annals of Plastic Surgery* 68 (1) (January): 33–36.
- Sun, C Z, Chen Y F, Jiang Y E, Hu Z D, Yang A K, Song M (2012). “Treatment and Prognosis of Oral Mucosal Melanoma.” *Oral Oncology* 48 (7) (July): 647–652.
- Suton, P, Lukšić I, Müller D, Virag M (2012). “Lymphatic Drainage Patterns of Head and Neck Cutaneous Melanoma: Does Primary Melanoma Site Correlate with Anatomic Distribution of Pathologically Involved Lymph Nodes?” *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 41 (4) (April): 413–420.
- Szeimies, R M (2010). *Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie ; 167 Tabellen*. Stuttgart; New York, NY: Thieme.
- Tejera-Vaquero, A, Nagore E, Meléndez J J, López-Navarro N, Martorell-Calatayud A, Herrera-Acosta E, Traves V, Guillén C, Herrera-Ceballos E (2012). “Chronology of Metastasis in Cutaneous Melanoma: Growth Rate Model.” *The Journal of Investigative Dermatology* 132 (4) (April): 1215–1221.
- Thiele, O C, Seeberger R, Flechtenmacher C, Hofele C, Freier K (2012). “The Role of Elective Supraomohyoid Neck Dissection in the Treatment of Early, Node-negative Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC): a Retrospective Analysis of 122 Cases.” *Journal of Cranio-maxillo-facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 40 (1) (January): 67–70.
- Thomas, J M, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, Cook M, et al. (2004). “Excision Margins in High-risk Malignant Melanoma.” *The New England Journal of Medicine* 350 (8) (February 19): 757–766.
- Tran, T, Burt D, Eapen L, Keller O R (2013). “Spontaneous Regression of Metastatic Melanoma after Inoculation with Tetanus-diphtheria-pertussis Vaccine.” *Current Oncology (Toronto, Ont.)* 20 (3) (June): e270–273.
- Tseng, W H, Martinez S R (2011). “Tumor Location Predicts Survival in Cutaneous Head and Neck Melanoma.” *The Journal of Surgical Research* 167 (2) (May 15): 192–198.
- Verma, S, Petrella T, Hamm C, Bak K, Charette M, and Melanoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care (2008). “Biochemotherapy for the Treatment of Metastatic Malignant Melanoma: a Clinical Practice Guideline.” *Current*



- Oncology (Toronto, Ont.)* 15 (2) (April): 85–89.
- Vikey, A K, Vikey D (2012). “Primary Malignant Melanoma, of Head and Neck: a Comprehensive Review of Literature.” *Oral Oncology* 48 (5) (May): 399–403.
- Vogt, H, Schmidt M, Bares R, Brenner W, Grünwald F, Kopp J, Reiners C, et al. (2010). “[Procedure guideline for sentinel lymph node diagnosis].” *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 49 (4): 167–172; quiz N19.
- Warycha, M A, Christos P J, Mazumdar M, Darvishian F, Shapiro R L, Berman R S, Pavlick A C, Kopf A W, Polsky D, Osman I (2008). “Changes in the Presentation of Nodular and Superficial Spreading Melanomas over 35 Years.” *Cancer* 113 (12) (December 15): 3341–3348.
- White, N, Yap L H, Srivastava S (2009). “Lymphadenectomy for Melanoma in the Clinically N1 Neck: Radical, Modified Radical, or Selective?” *The Journal of Craniofacial Surgery* 20 (2) (March): 385–388.
- Willis, A I, and Ridge J A (2007). “Discordant Lymphatic Drainage Patterns Revealed by Serial Lymphoscintigraphy in Cutaneous Head and Neck Malignancies.” *Head & Neck* 29 (11) (November): 979–985.
- Wittekind, C, Compton C, Quirke P, Nagtegaal I, Merkel, S, Hermanek P, Sobin LH (2009). “A Uniform Residual Tumor (R) Classification.” *Cancer* 115 (15): 3483–3488.
- Wong, J R, Harris J K, Rodriguez-Galindo C, Johnson K J (2013). “Incidence of Childhood and Adolescent Melanoma in the United States: 1973-2009.” *Pediatrics* 131 (5) (May): 846–854.
- Wong, S L, Balch C M, Hurley P, Agarwala S S, Akhurst T J, Cochran A, Cormier J N, et al. (2012). “Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Joint Clinical Practice Guideline.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (23) (August 10): 2912–2918.
- Zager, J S, Hochwald S N, Marzban S S, Francois R, Law K M, Davis A H, Messina J L, et al. (2011). “Shave Biopsy Is a Safe and Accurate Method for the Initial Evaluation of Melanoma.” *Journal of the American College of Surgeons* 212 (4) (April): 454–460; discussion 460–462.

## 8

## Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Priv. doz. Dr. Dr. med. Tobias Ettl für die freundliche Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit sowie der Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten.

Herrn Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert danke ich für die Zustimmung zur Durchführung dieser Arbeit und für die Bereitstellung der Räumlichkeiten.

Der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie danke ich für die Bereitstellung der klinischen Daten ihrer Patienten.

Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlichst bei meinen Eltern und Geschwistern für alle unterstützenden Worte und Taten, Ebenso bei meinen Freunden, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit moralisch zur Seite gestanden haben.

## 9

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name Serkan Irga  
Adresse: Talstraße 110 , 40217 Düsseldorf  
Telefon: 0172- 9086645  
e-mail-Adresse: serkan.irga@web.de

Familienstand ledig  
Staatsangehörigkeit deutsch  
Geburtsdaten: 10.03.1989, Neumünster

### Schulische Ausbildung/Studium

1995 – 1998 Grundschule: Theodor-Storm Schule, Neumünster  
1998 – 2007 Gymnasium: Holstenschule, Neumünster  
Auszeichnung durch die Gesellschaft deutscher Chemiker  
seit April 2008 Studium der Zahnmedizin Universität Regensburg  
April 2009 Vorphysikum  
Oktober 2010 Physikum  
Juli 2013 Staatsexamen Zahnmedizin, Approbation als Zahnarzt

### Berufliche Erfahrungen / Praktika / Fortbildungen

2002 Betriebspraktikum Friedrich – Ebert Krankenhaus, Neumünster  
2005 Wirtschaftspraktikum Textilwerk- Neumünster  
2004-2005 Mitarbeiter im Druckerverlag „Prima Sonntag“ Neumünster  
2007 Kurzarbeit bei Röthel GmbH  
Oktober 2011 – Oktober 2012 Tutor in der Prothetik, Zahnmedizin  
(Universitätsklinikum Regensburg)  
studentische Assistenz im zahnärztlichen Notdienst  
(Universitätsklinikum Regensburg)  
Januar 2012 Beginn der Dissertation in der Mund-, Kiefer- und  
Gesichtschirurgie (Universitätsklinikum Regensburg)  
November 2013 – heute Assistenz Zahnarzt bei Ralf-Peter-Einhoff, Pluszahnärzte  
Düsseldorf